UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2012

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne-Agathe Serre

le 08 Octobre 2012

Étude rétrospective des rechutes locorégionales des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus traités par Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité au Centre Alexis Vautrin

Examinateurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Monsieur le Professeur Fréderic MARCHAL

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Madame le Docteur Laetitia TOURNIER-RANGEARD

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ
Médecine Générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteur Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Maître, Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur de Cancérologie - Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service durant ces six années d'internat ainsi que de nous avoir toujours soutenus dans la réalisation de tous nos projets professionnels.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude et de notre plus profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Professeur de Cancérologie Clinique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir toujours eu à cœur d'assurer un enseignement de haute qualité au Centre Alexis Vautrin.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL

Professeur de Cancérologie; Radiothérapie

Option Cancérologie (Type mixte : Clinique)

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre dévouement auprès des patients.

Veuillez recevoir le témoignage de notre profond respect et de notre sincère estime.

A notre Maître et juge,

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Merci pour votre disponibilité, vos avis éclairés, votre qualité pédagogique et votre enthousiasme en toutes circonstances.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

Madame le Docteur Laetitia TOURNIER-RANGEARD

Docteur en Radiothérapie

Merci d'avoir accepté de juger notre travail.

Travailler à tes côtés a été très enrichissant tant par ton expérience, que par tes qualités universitaires et ton humanité auprès des malades. J'ai apprécié ta bienveillance, ton dynamisme, ta disponibilité et ta bonne humeur en toutes circonstances.

Merci pour ta lecture attentive et tes corrections avisées.

Que notre thèse soit le reflet de notre profond respect et de notre gratitude.

MERCI

A nos maîtres successifs, au Pr Lederlin, au Pr Bigard, au Dr Ennen-Simard, au Dr Geoffrois, au Dr Rios, au Dr Deblock et au Dr Weber.

Aux Dr Hermann et Dr Tourmente pour leur accueil chaleureux à Metz, leur délicatesse et leur compétence.

Au Pr Nickers, pour votre gentillesse, votre humour et vos compétences. Travailler à vos côtés fut très enrichissant.

A l'ensemble de l'équipe du service de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin, pour votre accueil, votre dynamisme, votre dévouement au travail, votre rigueur professionnelle et votre bonne humeur.

Au Dr Véronique Beckendorf, passionnée et passionnante, vous avez su partager votre expérience clinique, technique, scientifique et radiologique… je suis admirative de votre éternelle jeunesse intellectuelle, toujours avide de connaissances, d'expériences, de nouvelles technologies et de savoir faire.

Au Dr Claire Charra-Brunaud, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre écoute attentive.

Au Dr Valérie Bernier, pour votre dynamisme, votre bonne humeur et vos qualités universitaires.

Au Dr Pierre Graff, vous m'avez enseigné la rigueur, assez particulière à votre sur-spécialité qu'est l'ORL en radiothérapie. Je vous en remercie.

Au Dr Hinda Mecellem, le partage de ton expérience et de l'étendue de tes connaissances a été très enrichissant. Je regretterai nos discussions passionnantes.

Au Dr Christian Marchal, pour vos interventions toujours intéressantes aux staffs du matin. Au Dr Mihai Levitchi et au Dr Labib El Hajj.

Aux anciennes chefs de clinique qui m'ont beaucoup appris : Marie-Virginie, tu m'as enseigné les bases de la radiothérapie, ce fut très agréable de travailler à tes côtés ; Hélène, je suis reconnaissante du soutien que tu m'as apporté en toutes circonstances.

Aux actuelles chefs de clinique et anciennes co-internes : Sophie, pour tes conseils, ta gentillesse, toutes nos longues conversations ; Anne-Sophie, ma copine de cours, de papotage,… ce fut un réel plaisir de travailler avec toi.

A l'équipe de radiophysique qui m'a chaleureusement accueilli durant mon master 2. Travailler à votre contact fut très enrichissant et très plaisant. A Alain Noël, pour sa confiance. A Isabelle Buchheit, pour sa gentillesse et son dévouement au service. A Vincent Marchesi, pour son accessibilité et son esprit critique. A Sandrine Huger, pour sa disponibilité, sa bonne humeur et son amitié. A Laetitia, pour sa jovialité. A Fleur, Nicolas et Karine mais aussi à Barbara, Océane et aux techniciens que l'on voit peu mais qui nous « dépannent » bien. Aux deux dernières promotions de DQPRM.

A l'ensemble des manipulateurs et dosimétristes, pour leur accessibilité et leur compétence : à Jojo, Catherine, Fabienne, Giselle, Martine, aux Sandrine, aux Julie, aux Magalie, aux Isabelle, aux Cristelle, Cédric, Thomas, Armelle, Audrey, Amandine, Annick, Joëlle, Chantal, Anne, Elise, Nicolas, Célestine, et toutes celles que j'ai oublié.

A toutes les infirmières et aides soignantes de curiethérapie et du 1er droit mais aussi du 1er gauche. A Caroline, Marie-Line et Aurélie.

Aux secrétaires de radiothérapie : Véronique, Marjorie, Stéphanie, Ludivine, Florence et à toutes celles que j'ai oublié.

A mes cointernes de radiothérapie : les deux fanfarons François et Philippe, Ronan, Ghislane, Jean-Christophe, Guillaume, Benjamen, Claire et Dany.

A mes cointernes d'autres spécialités : Charlotte et nos papotages, Alice, Philippe, Axelle en oncologie médicale ; Jean-Baptiste et son petit bonhomme en mousse, Abderrahim et sa femme Mouni, Claire en Gastro-entérologie ; Pauline.

A mes cointernes lillois : les Nickers'girl Florence et Anais, Diane, Stéphanie, Jacques, Xavier, Laurent, Marie, Mohamed. Aux chefs de clinique lillois : Louis et Sylvain. Merci pour votre accueil.

A Alba et Abel, des radiothérapeutes espagnols à Lille, quelle surprise ! Une belle rencontre.

A Nadia qui nous a quittés trop tôt.

MERCI

A l'ensemble des amis que j'ai rencontré sur Nancy. Pour ces six ans passés en votre compagnie en cette terre inconnue, la Lorraine que je n'oublierai jamais.

A mes anciennes collocatrices Marie et Léa, pour leur présence et leur soutien, nos rires et nos pleurs, pour notre amitié inconditionnelle.

A Claire, pour ta gentillesse, ton soutien, tes folies. Merci pour ta relecture attentive. Merci à ton frère Jean-François pour son aide et sa disponibilité.

A Estelle, pour ta jovialité, tes délicates attentions, ton amitié.

A Shirine et Alexis. Shirine, tu fus une vraie mère en toutes circonstances. J'apprécie ta générosité, ta bonne humeur, ton sens pratique.

A Charlène, Benoit et leur petit Timothée, la famille en or, merci pour votre amitié.

Au trio de choc, Julie, Sandrine et Laetitia, nos petits resto me manqueront bien.

A Pauline, pour ton accueil nancéien, ton humour, ta spontanéité.

A mes amis parisiens : Ludivine, Rahma et Mohamed, Eve.

A Alice et notre périple nancéien. Pour tous nos moments passés ensembles.

A mes vétérinaires préférées : Stéphanie, Mathilde, Gaëlle, Élodie, et les autres.

MERCI

A mes parents qui nous ont chéris mes frères et moi. Pour leurs sacrifices, leur amour et leurs conseils avisés.

A mes frères et toute l'admiration que je leur voue. Sans qui je ne serai peut-être pas médecin.

A mon cousin et parrain Martial, mon oncle Pierrot et ma tante Jacqueline, mes cousins Pascal et Barbara.

A tous ceux qui nous ont quittés, en particulier à mes grands-parents.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations .....

Table des figures et tableaux .....

Figures .....

Tableaux .....

I. INTRODUCTION 1

A. Généralités 1

1. Épidémiologie 1

2. Anatomie 1

3. Histologie 2

4. Stadification 3

B. Le traitement et ses avancées 4

1. Traitement historique : l'amputation abdomino-périnéale 4

2. Radio-chimiothérapie concomitante et préservation sphinctérienne 4

3. Radio-chimiothérapie versus radiothérapie seule 5

4. Autres associations de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie 6

5. Adaptation des protocoles de radiothérapie 8

6. Thérapie ciblée et radiothérapie 8

7. Le traitement standard : la radio-chimiothérapie 9

C. La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) 10

1. L'avènement de la RCMI et ses avantages 10

2. Principe de la RCMI 11

3. Les indications de la RCMI 11

4. RCMI et cancer anal 12

II. ÉTUDE CLINIQUE 15

A. Matériel et méthode 15

1. Diagnostic 15

2. Traitement 16

3. Évaluation des résultats cliniques et dosimétriques 18

B. Résultats 20
1. Caractéristiques des patients 20
2. Caractéristiques tumorales 20
3. Caractéristiques du traitement 22
4. Réponse au traitement 25
5. Évaluation des toxicités 28
6. Évaluation dosimétrique 29
7. Analyse des rechutes 30
C. Discussion 46
1. Caractéristiques individuelles tumorales et du traitement 46
2. Évaluation des survies et de la toxicité 48
3. Analyse des rechutes 49
4. Limites et apports de l'étude 54
CONCLUSION 55
BIBLIOGRAPHIE 56

Abréviations

AAP	Amputation Abdomino-Périnéale
ADK	Adénocarcinome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AGITG	Australian Gastrointestinal Trials Group
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CA	Canal Anal
CLM	Collimateurs Multilames
CIN	Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTH	Chimiothérapie
CTV	Clinical Target Volume
DPC	Duodéno-Pancréatectomie Céphalique
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFCD	Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GI	Gastro-Intestinal
GU	Génito-Urinaire
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Human Papilloma Virus

IH	Indice d'Homogénéité
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MA	Marge Anale
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MMC	Mitomycine-C
NCI	National Cancer Institute
OAR	Organe À Risque
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PA	Personnes/Année
PTV	Planning Target Volume
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
RCH	Rectocolite Hémorragique
RTC	Radiothérapie Conventionnelle
RTE	Radiothérapie Externe
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SG	Survie Globale
SSC	Survie Sans Colostomie
SSM	Survie Sans Maladie
SSP	Survie Sans Progression
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TIPMP	Tumeur Intracanalaire Papillaire Mucineuse du Pancreas
TDM	Tomodensitométrie
UKCCR	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research
UICC	Union for International Cancer Control
VC	Volume Cible

VIH	Virus de l’Immunodéficience Humaine
5-FU	5-Fluoro-Uracile

Table des figures et tableaux

Figures

Figure 1: Schema du canal anal (UICC)..... 2
Figure 2: Comparaison sur une meme coupe des isodoses : a gauche (A,C,D) en radiotherapie externe en 3 dimensions (RTC) et a droite (B,E,F) en radiotherapie conformationnelle par modulation d'intensite (RCMI) respectivement en coupe transversale, coupe frontale et coupe sagittale [37]..... 12
Figure 3: Survie Globale (selon la methode de Kaplan-Meier)..... 26
Figure 4: Survie Sans Recidive (selon la methode de Kaplan-Meier)..... 26
Figure 5: Survie Sans Colostomie (selon la methode de Kaplan-Meier) 27
Figure 6: Controle locoregional (selon la methode de Kaplan-Meier)..... 27
Figure 7: Organigramme des patients atteints d'un carcinome epidermoïde traites par RCMI au CAV qui ont rechute 33
Figure 8: Rechute locale chez le patient n° 2 (coupes transversales A: IRM au diagnostic sequence MPR; B : TEP au diagnostic ; C : IRM LAVA+C (HR 80s apres injection) de la recidive anale ; D : TEP de la recidive) 40
Figure 9: Patient n°2 (coupe transversale du scanner de dosimetrie avec delineation des volumes GTV T (en rouge), CTV1 T (en rose), du volume de recidive (en vert) et avec isodoses (65 Gy en rouge et 45 Gy en vert)) 40
Figure 10: Patient n°4 (coupes transversales A: IRM au diagnostic sequence T2; B: scanner dosimetrique avec les isodoses de traitement (GTV T en rouge ; CTV T en turquoise ; isodose 50 Gy en rouge et isodose 45 Gy en bleu fonce)..... 41
Figure 11: Premieres rechutes inguinales du patient n°4 (coupes transversales C : TEP de la recidive locale et inguinale bilaterale; D : scanner de dosimetrie avec la localisation des recidives inguinales bilaterales (en vert), les CTV1 T et N sont en turquoise, l'isodose 50 Gy est en rouge et l'isodose 45 Gy en bleu fonce) 41
Figure 12: premieres rechutes inguinales du patient n°4 (autres coupes transversales E: TEP de la recidive; F: scanner de centrage avec localisation d'une recidive inguinale droite (en vert) par rapport au CTV1 (en turquoise))..... 42
Figure 13: Deuxieme rechute regionale du patient n°4 (coupes transversales de TDM mettant en evidence une rechute obturatrice droite (A), iliaque externe droite (B) et la volumineuse rechute inguinale droite en coulee (C) ; D : localisation de la rechute (en rouge) par rapport a la dosimetrie initiale) 42
Figure 14: Patient N°6 (coupes transversales A: IRM au diagnostic sequence FRFSE; B: Dosimetrie de la tumeur primitive (GTV T en rouge, CTV T en rose, isodose 65 Gy en rouge, isodose 50 Gy en bleu fonce et isodose 45 Gy en turquoise; C: TEP N+ iliaque interne et obturateurs D au diagnostic; D: dosimetrie totale)..... 43
Figure 15: Patient n°6 (coupes transversales de TDM des rechutes debutant en iliaque interne (A) jusqu'en iliaque primitif (B) avec envahissement osseux vertebral de proximite) 43
Figure 16: Patient n°6 (coupes sagittales et transversales du TDM de centrage avec la dosimetrie mettante en evidence la localisation de la rechute iliaque primitive (en vert) ; CTV en rose ; isodose 65 Gy en rouge, isodose 50 Gy en bleu fonce et isodose 45 Gy en turquoise)..... 44
Figure 17: Patient n°7 (A: coupe transversale de la TEP de la rechute sacree; B: coupe transversale du scanner de dosimetrie (rechute dessinee en vert et isodose 30 Gy en rose) ; C : coupe sagittale du scanner de dosimetrie (CTV en rose, isodose 65 Gy en rouge et isodose 50 Gy en bleu fonce)) 45

Tableaux

Tableau 1: Classification 2009 TNM clinique du cancer du canal anal (UICC, 7EME edition) 3
Tableau 2: Stadification du cancer du canal anal (classification de l'AJCC) 4
Tableau 3: Caracteristiques des patients et des tumeurs (CA: canal anal, MA: marge anale) 21
Tableau 4: Caracteristiques de la chimiotherapie (%(ntot) : pourcentage par rapport a N=36 ; %(n) : pourcentage par rapport aux n patients qui ont eu l'evenement (CTH ou interruption) +/- en fonction du stade) 22
Tableau 5: Caracteristiques du traitement (RTE : radiotherapie externe, CTH : chimiotherapie) 23
Tableau 6: Caracteristiques de la radiotherapie (% : pourcentage par rapport a N=36 ; %(n) : pourcentage par rapport aux n patients de chaque stade) 24
Tableau 7: Reponse au traitement 25
Tableau 8: Évaluation des toxicites aigües, a 2-3 mois et chroniques selon la classification CTCAE version 3-0 (GU : genito-urinaire ; GI : gastro-intestinale ; indice de performance OMS) 28
Tableau 9: Parametres dosimetriques des volumes cibles (Histogramme Dose-Volume) 29
Tableau 10: Contraintes de doses finales 30
Tableau 11: Parametres dosimetriques des organes a risque (OAR) (Histogramme Dose-Volume) : moyenne des donnees du 1ER temps chez les 28 patients qui ont reçu 45 Gy sur le pelvis 30
Tableau 12: Caracteristiques personnelles et du traitement des patients qui ont rechute 32
Tableau 13: Details des caracteristiques au diagnostic des rechutes 34
Tableau 14: Details des caracteristiques du traitement des rechutes 34
Tableau 15: Details de la localisation des rechutes: description anatomique, par rapport aux volumes cibles (% du volume de rechute compris dans le GTV ou CTV 1 ou 2), par rapport aux isodoses (% compris dans l'isodose 45 Gy ou 50 Gy ou 65 Gy) 35
Tableau 16: Details de la dose reçue (en Gy et en % de dose prescrite) au niveau de la rechute sur la dosimetrie de l'irradiation pelvienne et celle de l'irradiation totale 35
Tableau 17: Analyse de certains criteres de delineation du CTV pour les rechutes locoregionales 38
Tableau 18: Bilan de la delineation pour l'ensemble des patients 38
Tableau 19: Synthese de l'ensemble des etudes concernant la RCMI dans le cancer du canal anal 50

I. INTRODUCTION

A. Généralités

1. Épidémiologie

Le cancer anal est un cancer rare, qui représente 1,9% des cancers digestifs.

Aux Etats Unis, on estime en 2010, 5260 nouveaux cas de cancer anal (incluant les atteintes de la marge anale, du canal anal et ano-rectales) [1]. On observe une augmentation de l'incidence d'environ 1,9 fois chez l'homme et 1,5 fois chez la femme entre les périodes 1973-1979 et 1994-2000 [2].

En France, l'incidence du cancer anal a été récemment estimée à 1,4/100 000 personnes/année (PA) en population générale et à 56,3/100 000 personnes/année dans la population infectée par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Il prédomine chez la femme (sexe ratio femme/homme de 1,5 à 3) et deux tiers des patients ont plus de 65 ans. Outre le sexe féminin et l'âge, les facteurs de risque établis sont principalement l'infection à HPV (Human Papilloma Virus), mais aussi l'immunosuppression (transplantation d'organe, VIH), le tabac, un antécédent de cancer du col de l'utérus, vulvaire ou vaginal, certaines pratiques sexuelles (partenaires sexuels multiples) [3, 4].

Les facteurs pronostiques décrits sur la survie sont le stade tumoral T [5, 6], la taille inférieure à 4 cm [7-10], l'envahissement ganglionnaire inguinal ou pelvien [10]. Sur le contrôle locorégional, le seul facteur pronostique retrouvé est la taille de la tumeur. L'âge élevé et le sexe masculin ont pu être mis en évidence. L'homosexualité et l'infection par le VIH ne sont pas étudiées comme facteur pronostique en raison du faible nombre de patient dans les diverses études.

2. Anatomie

La région anale comprend le canal anal et la marge anale, divisant ainsi les cancers de l'anus en deux catégories : 85% sont des cancers du canal anal et 15% des cancers de la marge anale.

Différentes définitions du canal anal existent : chirurgicale/fonctionnelle, anatomique et histologique. On considère que le canal anal s'étend vers le bas et l'arrière sur une longueur de 3 à 5 cm, de la jonction ano-rectale (limite supérieure) à la marge anale (limite

inférieure). La marge anale correspond au revêtement cutané péri-anal s'étendant sur un rayon de 5 à 6 cm autour de la jonction ano-cutanée. [Figure 1]

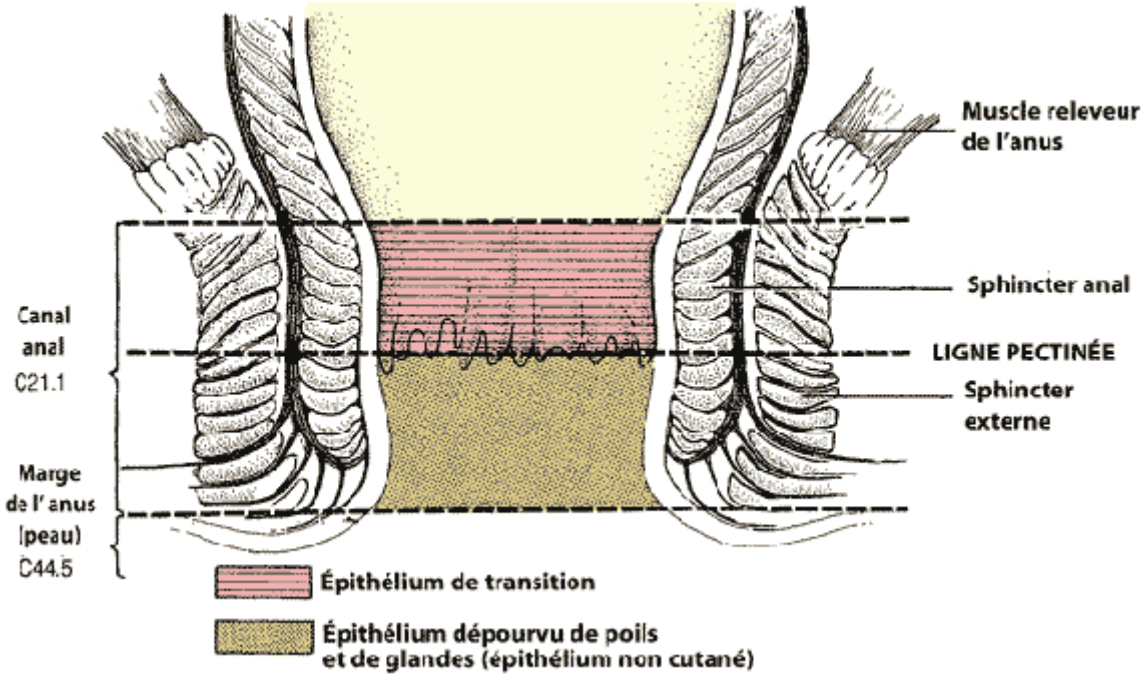


Figure 1: Schéma du canal anal (UICC)

Le drainage lymphatique des cancers anaux dépend de la localisation de la tumeur. Les cancers de la marge anale et de la partie distale du canal anal en dessous de la ligne pectinée, sont principalement drainés par les ganglions inguinaux superficiels. Le drainage lymphatique des cancers de la partie proximale du canal anal au-dessus de la ligne pectinée, est assuré par les ganglions ano-rectaux, péri-rectaux, para-vertébraux et pour certains par le système iliaque interne.

3. Histologie

Le carcinome épidermoïde représente le principal type histologique des carcinomes du canal anal (95% des cas). Il peut être à grandes cellules kératinisantes, à grandes cellules non kératinisantes (transitionnel) ou basaloïde, selon la deuxième édition de la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Les autres rares types de carcinome sont les carcinomes à petites cellules et les carcinomes indifférenciés.

Les adénocarcinomes sont beaucoup plus rares. Ils peuvent être de type intestinal et indistinguables des cancers du bas rectum ou, plus rarement, développés aux dépens des glandes anales de Hermann et Desfosses (carcinome colloïde), voire d'une fistule anorectale.

Les cancers de la marge anale sont classés avec les cancers cutanés dans la classification de l'OMS. Il s'agit majoritairement de carcinomes épidermoïdes.

Les cancers non épithéliaux de l'anus sont exceptionnels : mélanomes, sarcomes, lymphomes ou tumeurs endocrines.

4. Stadification

La stadification du cancer anal est faite selon la dernière classification (7ème édition) TNM clinique de l'UICC (Union for International Cancer Control) de 2009 et la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). [Tableaux 1 et 2]

Tableau 1: Classification 2009 TNM clinique du cancer du canal anal (UICC, 7ème édition)

T - Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*, maladie de Bowen, lésion intra-épithéliale squameuse de haut grade, néoplasie intra-épithéliale du canal anal (AIN II-III)
T1	Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur envahissant un ou plusieurs organes de voisinage
N - Ganglion	
Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathies régionales métastatiques périrectales
N2	Adénopathies unilatérales iliaques internes et/ou inguinales
N3	Adénopathies métastatiques périrectales et inguinales et/ou iliaques internes bilatérales et/ou inguinales bilatérales
M - Métastase	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau 2: Stadification du cancer du canal anal (classification de l'AJCC)

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	tout T	N2, N3	M0
IV	tout T	tout N	M1

B. Le traitement et ses avancées

90% des patients présentent une maladie locorégionale. La majorité des rechutes du cancer anal arrive dans les 2 ans suivant la fin du traitement. L'objectif principal du traitement du cancer anal est donc le contrôle locorégional.

1. Traitement historique : l'amputation abdomino-périnéale

Historiquement, le traitement standard était l'amputation abdomino-périnéale (AAP) [11] donnant lieu à une colostomie permanente. La survie à 5 ans était de 40 à 70% [12-14].

2. Radio-chimiothérapie concomitante et préservation sphinctérienne

Au cours des années 1970 et début des années 1980, les travaux de l'école française et du Princess Margaret Hospital de Toronto ont pu montrer l'action curative et conservatrice d'une radiothérapie de première intention, donnant des taux équivalents de survie globale à 5 ans de 59 à 65% [5, 10].

Cependant si le taux de contrôle local était satisfaisant pour les petites tumeurs, de trop nombreuses récidives locales survenaient pour les stades localement évolués traités par radiothérapie exclusive.

En 1974, Nigro et al. furent les premiers à décrire l'approche de radio-chimiothérapie concomitante en préopératoire consistant en l'irradiation externe de 30Gy délivrée concomitamment à deux cycles de 5-fluoro-uracile (5-FU) et une cure de mitomycine-C (MMC). Ils observèrent une régression tumorale complète chez 23 des 28 patients au moment de la résection chirurgicale suggérant qu'il était possible de guérir un cancer anal sans chirurgie et donc sans colostomie permanente [15, 16].

Dans une série qui a suivi [17], les patients étaient initialement traités par radio-chimiothérapie et subissaient une AAP uniquement s'il y avait de la tumeur résiduelle sur les biopsies post-radio-chimiothérapie. La majorité des patients était traitée sans AAP avec une survie globale (SG) à 5 ans de 67% et une survie sans colostomie (SSC) de 59%.

3. Radio-chimiothérapie versus radiothérapie seule

De nombreuses études non randomisées ont suivi, utilisant un protocole similaire et des doses variées de chimiothérapie et d'irradiation (30 à 60 Gy). Elles comparaient radio-chimiothérapie versus radiothérapie [10, 18, 19].

Deux essais randomisés ont montré que la radio-chimiothérapie concomitante exclusive à base de 5-FU et MMC augmentait le contrôle local et la survie sans colostomie comparée à la radiothérapie seule mais sans impact significatif sur la survie globale :

- L'essai de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [20] a inclus 110 patients présentant un stade localement avancé et/ou avec des ganglions positifs (T3-4 N0-3 ou T1-2 N1-3) de 1987 à 1994. Les patients recevaient une radiothérapie délivrant 45 Gy sur le pelvis (fractionnement de 1,8Gy, 5 jours par semaine) associée ou non à un complément de 15 à 20 Gy en fonction de la réponse clinique.

Les auteurs ont mis en évidence une augmentation du contrôle local (18% à 5 ans, p=0,02) et une amélioration de la survie sans colostomie (32%, p=0,002). L'association radio-chimiothérapie offrait une meilleure survie sans progression (SSP) (p=0,05) mais avec une survie globale similaire entre les deux groupes (56% à 5 ans).

- L'UKCCR (United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research) [21] a utilisé des critères d'inclusion plus larges, tous les stades étant admis en dehors des patients métastatiques. 585 patients ont été randomisés entre une radiothérapie seule (délivrant 45 Gy sur le pelvis suivie d'un complément de 15 Gy en radiothérapie externe ou 25 Gy en curiethérapie si la réponse était supérieure à 50%) ou une radiothérapie concomitante à de la chimiothérapie par 5-FU et MMC.

Avec un recul de 42 mois, l'association permettait une réduction significative du risque de récidive locale (61% vs 39%, p<0,0001) et de la mortalité liée au cancer (28% vs 39%, p=0,02)

mais il n'y avait pas de différence significative sur la survie globale (65% vs 58%). Cependant la morbidité aigüe était accrue avec 6 décès dans le bras radio-chimiothérapie. Les résultats sont confirmés à 13 ans [22].

4. Autres associations de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Ces bons résultats sur la survie sans colostomie avec l'association radiothérapie et chimiothérapie par 5-FU et MMC, ont été tempérés par une toxicité aigüe accrue de type dermite hyperalgique, diarrhée et toxicité hématologique. Etant donné la forte toxicité liée à la MMC, d'autres approches de radio-chimiothérapie exclusive ont été évaluées.

a) 5-FU/MMC versus 5-FU seul

Dans l'essai randomisé de phase III du RTOG 8704 (Radiation Therapy Oncology Group) [23], Flam et al. ont comparé deux modalités de radio-chimiothérapie (la dose médiane était de 48 Gy et un boost de 9 Gy était réalisé si une maladie résiduelle était prouvée histologiquement) chez 310 patients : 5-FU/MMC versus 5-FU seul.

Les résultats étaient en faveur de la combinaison des drogues avec un gain en termes de contrôle local à 5 ans (récidive locale de 17% vs 36%, p<0,001) et de survie sans colostomie (64% vs 58%, p=0,09) mais sans différence significative en termes de survie globale à 4 ans (67% vs 65%, p=0,41). A noter que la MMC augmentait de façon significative la toxicité de grade 4 (23% vs 7%).

b) Remplacement de la MMC par le CDDP

Deux essais randomisés ont comparé une radio-chimiothérapie à base de 5-FU/MMC au 5-FU/Cisplatine (CDDP). Aucun n'a montré de différence en termes de réponse complète. Par contre, les taux de survie sans colostomie étaient discordants.

- L'essai randomisé de phase III du RTOG 9811 [24] comparait une irradiation continue de 59 Gy associée à la chimiothérapie standard 5-FU/MMC versus 2 cures d'induction de 5-FU/CDDP suivies de 5-FU/CDDP en concomitant. 682 patients ont été inclus et 644 analysés.

Les résultats montraient une survie sans maladie à 5 ans de 60% pour le bras 5-FU/MMC versus 54% pour le bras 5-FU/CDDP (p=0,17) et, une survie globale de 75% versus 70% à 5

ans (p=0,1). Le taux de rechute locorégionale à 5 ans était de 25% pour le bras 5-FU/MMC versus 33% pour le bras 5-FU/CDDP. Par contre, la survie sans colostomie était meilleure dans le bras à base de CDDP que celle dans le bras à base de MMC (10% versus 19%, p=0,02).

Il n'y avait donc pas de différence significative sur le critère principal de survie sans maladie. Seule la survie sans colostomie était significativement plus haute dans le bras avec CDDP. Les 2 bras de l'étude ne différant pas uniquement par le produit de chimiothérapie, la différence observée ne peut pas être uniquement attribuée à la substitution de la MMC par le CDDP et de la même manière à l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction. Une deuxième analyse de cette étude montrera que seule la taille tumorale >5cm est prédictive de la probabilité de colostomie [7].

- L'essai de phase III ACT II [25] a la plus importante cohorte. Plus de 900 patients ont été randomisés soit dans le bras 5-FU/MMC et radiothérapie, soit dans le bras 5-FU/CDDP et radiothérapie (50,4 Gy en continue). Chaque bras était randomisé pour avoir ou non 2 cures de maintenance par 5-FU/CDDP. Le suivi médian était de 3 ans.

Le remplacement de la MMC par le CDDP dans la radio-chimiothérapie n'augmentait pas le taux de réponse et l'administration d'une maintenance ne diminuait pas le taux de survie sans maladie (SSM). Le critère secondaire sur le taux de colostomie ne montrait pas de différence (87% à 3 ans) entre les composants de chimiothérapie. A noter qu'avec un bon taux de réponse complète de 95,4%, le bras avec le CDDP avait moins d'hémato-toxicité de grade 3-4 (13,4 vs 24,7%, p<0,001).

c) Substitution du 5-FU par du CDDP

Deux essais de phase II contradictoires ont substitué le 5-FU par du CDDP. L'essai d'O. Matzinger et al. [26] a montré un intérêt à associer la MMC au CDDP avec un taux de réponse objective de 91,9% à 8 semaines après la fin du traitement. L'essai de G. Créhange et al. [27] suggère que la radio-chimiothérapie avec le CDDP et celle avec le 5FU sont comparables.

d) Adjonction d'une chimiothérapie adjuvante

L'adjonction d'une chimiothérapie néo-adjuvante avant la radio-chimiothérapie concomitante ainsi qu'une augmentation de la dose de radiothérapie proposée par l'essai ACCORD 03 [28] de l'intergroupe FFCD-FNCLCC (Fédération Francophone de la Cancérologie

Digestive – Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) n'a pas apporté de bénéfice significatif en termes de survie sans colostomie entre les 4 bras (chimiothérapie d'induction + radio-chimiothérapie standard, chimiothérapie d'induction + radio-chimiothérapie avec augmentation de dose de RT, radio-chimiothérapie standard, radio-chimiothérapie avec augmentation de dose de RT). A noter que le bras de référence dans cette étude associait une radio-chimiothérapie avec 5-FU et CDDP.

5. Adaptation des protocoles de radiothérapie

La dose optimale de radiothérapie et les protocoles de radiothérapie ont aussi été explorés. Une étude [29] avec une majorité de patients de stade II et III, a montré que le contrôle local était meilleur chez les patients ayant reçu une dose > 50 Gy que chez ceux ayant reçu une dose <50 Gy (86,5% versus 34% p=0,012). Une autre étude [30] rassemblant des patients T3-T4 ou N+, a montré que les doses ≥54 Gy administrées avec des interruptions de traitement limitées et une durée totale <60 jours, étaient associées à un contrôle local.

On a aussi prouvé que les interruptions (gap) pendant le traitement, soit planifiées soit liées à une toxicité pendant le traitement, peuvent compromettre l'efficacité du traitement [31]. Le RTOG 92-08 [32] retrouvait que l'interruption de 2 semaines planifiée pendant le traitement était associée à une augmentation du taux de rechute locorégionale et un taux plus bas de SSC, comparée aux patients qui avaient seulement une interruption pour toxicité cutanée sévère. L'absence d'interruption dans ACT II [25] a été considérée être au moins partiellement responsable d'un taux de SSM plus haut (75% à 3 ans) et un traitement plus court.

6. Thérapie ciblée et radiothérapie

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ont démontré leur efficacité dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL (oto-rhino-laryngologique), ainsi que dans celui des cancers colorectaux KRAS non mutés. Concernant le carcinome épidermoïde anal, la fréquente surexpression du récepteur à l'EGF et la rareté des mutations de KRAS [33] et de BRAF au niveau tumoral constituent un rationnel pour l'évaluation des agents anti-EGFR dans cette indication. Des réponses au Cetuximab en monothérapie ou associé à l'Irinotécan ont été rapportées [34].

Une étude multicentrique française de phase II ACCORD 16 [34] a administré du Cetuximab en association avec du 5-FU et du CDDP simultanément à la radiothérapie à une dose de 65 Gy chez des patients présentant un cancer anal localement avancé. L'objectif principal était d'évaluer la réponse tumorale objective (complète et partielle) 8 semaines après la fin du traitement. La toxicité induite (hématologique, cutanée, digestive et générale) a conduit à la fermeture prématurée de l'essai. Les résultats ont été exposés lors du congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) de 2011.
Ces données sont à rapprocher de celles de l'étude de DG. Pfister et al. [35] qui testait la même association chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou et qui a également été fermée prématurément pour toxicité inacceptable. Ces conclusions ne remettent donc pas en cause l'intérêt de l'évaluation des agents anti-EGFR, soit en association dans le cadre d'autres schémas de radio-chimiothérapie concomitante, soit à titre de traitement de « consolidation » à l'issue de la radio-chimiothérapie.

7. Le traitement standard : la radio-chimiothérapie

Au final, la radio-chimiothérapie est devenue le traitement premier chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal ou de la marge anale T2-4N0 ou N+ non métastatique.

Elle a révolutionné la prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal permettant une préservation sphinctérienne chez environ 75% des patients et réservant l'AAP comme chirurgie de rattrapage pour les patients avec une maladie persistante ou récidivante.

Les données de radio-chimiothérapie montrent des taux de rechutes locorégionales de 14 à 37%, de survie globale à 5 ans de 72 à 89% et de survie sans colostomie de 70 à 86%.

La dose de radiothérapie actuellement recommandée est de 60 à 65 Gy, à savoir 45 Gy pour la tumeur, les aires de drainage pelviennes et inguinales puis un complément de 15 à 20 Gy sur la tumeur délivré par radiothérapie externe ou curiethérapie. Ces deux séquences seront séparées par un intervalle (gap) le plus court possible. La chimiothérapie standard reste l'association 5-FU /MMC.

Cependant ces traitements de radio-chimiothérapie continuent d'entraîner une morbidité aigüe significative (plus particulièrement dermatologique, gastro-intestinale et hématologique). Les efforts pour abaisser le taux de toxicité en diminuant ou modifiant les drogues de chimiothérapie ont amené à une diminution d'efficacité [23, 24].

Par exemple, dans l'essai RTOG 8704 [23], 18% des patients présentaient une toxicité hématologique aigüe de grade 4 à 5. L'UKCCR [21] et l'EORTC [20] retrouvaient des toxicités significatives aigües dermatologiques chez 49 à 76% des patients et gastro-intestinales (GI) chez 33 à 45%. Cette haute toxicité entraîne des interruptions de traitement qui amènent à une diminution de l'efficacité thérapeutique.

C. La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)

D'autres approches ont été envisagées pour diminuer les effets secondaires de la radio-chimiothérapie, avec notamment l'utilisation de techniques de radiothérapie plus précises.

1. L'avènement de la RCMI et ses avantages

Les techniques de radiothérapie ont beaucoup évolué depuis la radiothérapie conventionnelle qui consistait à mettre en place des champs d'irradiation à partir de clichés radiographiques par rapport à des repères osseux et qui imposait une marge de sécurité importante.

La radiothérapie conformationnelle aujourd'hui utilisée en routine, a permis de réaliser des irradiations de plus en plus conformes aux dimensions du volume cible, grâce à l'accès à des imageries performantes (tomodensitométrie (TDM), tomographie par émission de positons (TEP), imagerie par résonance magnétique (IRM)), grâce également à l'amélioration des logiciels de planification de traitement et aux développements technologiques des accélérateurs et des dispositifs de collimation. Malgré ces avancées, les taux de toxicité aigüe et les interruptions pendant le traitement restent hauts. En effet, les limites de cette technique apparaissent lorsque les volumes cibles (VC) ont une forme complexe par rapport aux organes à risque (OAR). L'utilisation de faisceaux modulés d'intensité s'est alors avérée nécessaire pour éviter cet inconvénient.

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) permet dans le cas où le volume cible présente une forme concave autour des OAR de moduler l'intensité par la modification volontaire de la dose à l'intérieur du faisceau. Elle épargne mieux les OAR et couvre de façon plus optimale le volume cible. En diminuant ainsi les toxicités aigües, elle donne la possibilité de procéder à une escalade de doses d'irradiation, et de délivrer de hautes doses de façon conformationnelle aux tissus cibles de manière à obtenir un gain potentiel en efficacité et donc un meilleur contrôle local. Elle permet aussi au patient de terminer le traitement, sans longues interruptions qui peuvent influencer négativement les résultats.

2. Principe de la RCMI

La RCMI peut être définie comme une variation spatiale volontaire de la fluence de photons, appliquée aux différents points composant le champ d'irradiation. Cette technique a été rendue possible grâce à l'arrivée des collimateurs multilames (CLM) dynamiques.

En pratique, le champ d'irradiation est découpé en petits éléments de surface (les bixels ou « beam elements ») auxquels est associé un poids (fraction de dose ou nombre d'unités moteur (UM)). La RCMI repose sur un système de planification inverse qui consiste pour l'opérateur, à définir des contraintes d'objectifs.

Depuis 1995, deux autres techniques dérivées de la RCMI ont vu le jour :

- La radiothérapie hélicoïdale (Tomothérapie) qui est une technique d'irradiation circulaire continue couplée à une translation de la table de traitement.
- L'arcthérapie dynamique (VMAT et Rapidarc) qui est une technique d'irradiation circulaire couplée au bras de l'accélérateur sur 360° et aux mouvements des lames du collimateur multilames (CML).

3. Les indications de la RCMI

Cette technique a été largement étudiée dans le traitement des cancers de la prostate et des cancers de la tête et du cou. Il a été montré en particulier, une diminution de la toxicité aigüe rectale et de la xérostomie. Selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de décembre 2006, l'indication de la RCMI n'a été validée que pour les localisations de la prostate et « tête et cou ».

Or plusieurs études ont montré l'intérêt de la RCMI dans le traitement des cancers pelviens en particulier gynécologique, elle permet de conserver un contrôle de la maladie tout en réduisant les toxicités aigües et chroniques gastro-intestinales et hématologiques [36]. Une étude française médico-économique prospective non randomisée multicentrique dont l'investigateur principal est MA. Mahé, évalue actuellement la RCMI, la tomothérapie hélicoïdale et l'arcthérapie dynamique, dans les cancers pelviens avec irradiation ganglionnaire (dont le canal anal).

4. RCMI et cancer anal

a) Intérêt de la RCMI dans le traitement du cancer anal

Les cancers du canal anal sont une bonne indication de traitement par RCMI. En effet, le volume cible a une forme de « U complexe » comprenant le canal anal et le pelvis postérieurs et à l'opposé les aires ganglionnaires inguinales antérieures.

Les techniques par 2 faisceaux antérieurs ou « en boîte », avec des faisceaux inguinaux complémentaires irradient à dose élevée les OAR tels que l'intestin grêle, le gros intestin ou le bassin, avec des problèmes de jonction des faisceaux non satisfaisants nécessitant des compromis.

Pour les raisons techniques décrites dans le paragraphe « principe de la RCMI », la RCMI permet une bonne couverture du volume cible en forme de « U », sans problème de jonction et épargnant l'intestin grêle, le gros intestin et la moelle osseuse mais aussi la peau, l'appareil génital externe, les têtes fémorales et la vessie, tout cela malgré les hautes doses d'irradiation utilisées pour traiter la tumeur primitive et les ganglions atteints. [Figure 2]

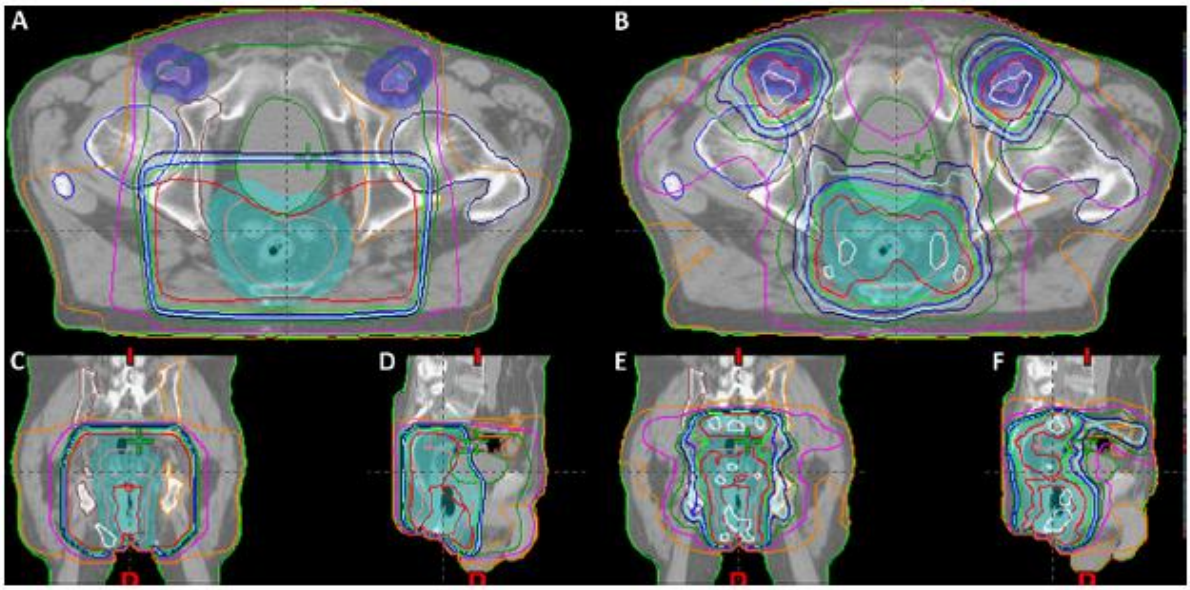


Figure 2: Comparaison sur une même coupe des isodoses : à gauche (A,C,D) en radiothérapie externe en 3 dimensions (RTC) et à droite (B,E,F) en radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) respectivement en coupe transversale, coupe frontale et coupe sagittale [37]

b) Études concernant le cancer anal traité par RCMI

Il existe des études dosimétriques utilisant la RCMI dans le carcinome anal qui ont montré une réduction significative de la dose délivrée à l'intestin, la vessie, les organes génitaux externes et à la peau [38, 39].

Des essais cliniques rétrospectifs et non randomisés montrent que ces résultats dosimétriques sont corrélés aux faibles taux de toxicités aigües et tardives gastro-intestinales et génito-urinaires [40-45]. Plus récemment des études ont démontré une diminution de la toxicité hématologique en épargnant la moelle osseuse [46-48].

Tous les grands essais randomisés de phase III décrits ci-dessus ont été planifiés et délivraient une irradiation selon une technique de radiothérapie conventionnelle 2D ou 3D.

L'étude prospective 0529 du RTOG [49] avait pour but de montrer la faisabilité du traitement par RCMI du cancer du canal anal combiné au 5-FU et MMC. Le rationnel étant qu'en standardisant la RCMI anale il serait possible de réduire les morbidités de grade 2 et 3, sans compromettre le contrôle local. L'objectif principal était de réduire de 15% le taux de complications digestives ou urinaires de grade 2 ou plus, en comparaison du groupe témoin représenté par les patients (soit 325 patients) inclus dans l'essai précédent 9811 du RTOG [24].

52 patients ont été inclus. Le suivi médian était de 26,7 mois. L'objectif principal portant sur la diminution des complications de grade 2 n'a pas été atteint (77% dans les 2 groupes). En revanche il a été observé une diminution importante de la toxicité de grade 3, aussi bien génito-urinaire que digestive et cutanée. Les résultats carcinologiques à 2 ans sont similaires avec 19% d'échecs locaux dans les 2 bras, des probabilités de survie sans colostomie (86 vs 83%) et de survie sans récidive (77 vs 76%) comparables. Les auteurs ont conclu à la même efficacité des traitements avec un bénéfice de la RCMI sur les effets secondaires.

c) Limites de la RCMI

L'utilisation de la RCMI requiert une expertise et un soin particulier à apporter au choix et à la délinéation des volumes cibles, notamment des régions ganglionnaires de drainage, afin d'éviter une diminution du contrôle local par une mauvaise définition de la cible ou un manque de marge [31].

Dans l'essai du RTOG 0529, au décours du contrôle qualité de l'étude, la délinéation a été revue pour 81% des patients. Cette constatation a amené les auteurs à publier un atlas de délinéation [50]. Plus récemment, le groupe australien Australian Gastrointestinal Trials Group (AGITG), a publié un atlas de délinéation [51], complémentaire de celui de la RTOG

qui ne s'intéressait qu'aux volumes ganglionnaires mais ne fournissait pas d'instruction concernant la maladie tumorale et les OAR. L'article de Menkarios et al. [39] publié en 2007 par l'équipe de Montpellier ainsi que l'essai français Accord-16 ont également proposé une description précise des volumes cibles et OAR.

Mais ces publications et les 2 atlas sont au final, basés sur des avis d'experts. L'évaluation de la localisation précise des rechutes locorégionales n'a jamais fait l'objet d'étude. Elle n'est que rarement [52, 53] rapportée dans les différentes études cliniques publiées et jamais analysée dans les essais de phase III concernant le traitement du cancer anal.

Le Centre Alexis Vautrin a aujourd'hui une dizaine d'années d'expérience de RCMI. Les bons résultats en termes de toxicité mais aussi de couverture des volumes obtenus pour le traitement des cancers de la prostate et de la tête et du cou, nous ont conduit à commencer en 2009 à traiter les cancers de l'anus par cette technique.

Il nous a paru intéressant de faire un bilan de l'expérience nancéenne, en montrant que l'utilisation de la technique par modulation d'intensité pour la localisation anale était réalisable. Nous avons recueilli tout d'abord les données cliniques relatives à la survie et à la toxicité puis les données dosimétriques concernant la couverture des volumes cibles et l'épargne des OAR. Mais l'objectif principal de ce bilan a été d'étudier les rechutes locorégionales car la RCMI est une technique de précision dont la couverture de traitement dépend du choix des volumes à traiter. En effet les paliers de gradient de doses délivrées sont importants.

II. ÉTUDE CLINIQUE

L'objectif de cette étude est de présenter l'expérience du traitement par RCMI des carcinomes épidermoïdes de l'anus au Centre Alexis Vautrin et d'analyser en particulier les rechutes locorégionales.

Le critère de jugement principal est l'évaluation de la localisation des rechutes locorégionales au vue du plan de traitement par RCMI. Les critères de jugement secondaires sont l'analyse dosimétrique, l'étude des survies (globale, sans maladie, sans colostomie) et l'étude des toxicités liées au traitement.

A. Matériel et méthode

D'octobre 2009 à novembre 2011, 36 patients atteints d'un carcinome épidermoïde anal, ont été traités par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) au Centre Alexis Vautrin.

1. Diagnostic

Pour tous les patients, le diagnostic de carcinome épidermoïde a été prouvé sur des biopsies anales. Lors de la consultation initiale, il était fait de façon systématique un examen clinique soigneux, si nécessaire sous anesthésie générale, avec la réalisation d'un schéma précis de la lésion tumorale. Le bilan d'extension local comportait une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne et/ou une écho-endoscopie rectale, et le bilan d'extension régionale et à distance une Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne et/ou une Tomographie par Emission de Positons (TEP).

La stadification tumorale était déterminée selon la dernière classification (7ème édition) TNM clinique de l'UICC (Union for International Cancer Control) de 2009 et la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

2. Traitement

Le traitement consistait en une radiothérapie externe associée à une chimiothérapie concomitante, si l'état général le permettait, excepté pour les tumeurs localisées T1 ou T2<4cm, sans atteinte ganglionnaire (N0).

a) Chimiothérapie

La chimiothérapie était soit une association de 5-fluoro-uracile (5-FU : 750mg/m^2 pendant 5 jours à J1 et J29) et de Mitomycine-C (MMC : 15mg/m^2 à J1), soit une association de 5-FU (800mg/m^2 pendant 4 jours à J1 et J29) et de Cisplatine (CDDP : 80mg/m^2 à J1 et J29), et exceptionnellement une chimiothérapie d'induction à base de CDDP et 5-FU suivie d'une chimiothérapie concomitante par CDDP hebdomadaire.

b) Radiothérapie

(1) Protocole d'irradiation

La radiothérapie est réalisée en deux temps :

- Dans un premier temps, l'irradiation externe par RCMI concerne le pelvis comprenant la tumeur, le canal anal et les aires ganglionnaires de drainage de l'anus. La dose délivrée est de 45 Gy ou 50 Gy s'il n'y a pas de chimiothérapie, en 25 fractions de 1,8 ou 2 Gy par fraction.
- Dans un second temps, nous réalisons un complément d'irradiation sur la tumeur et les ganglions macroscopiquement envahis, soit par radiothérapie conventionnelle (avec ou sans électron), soit par RCMI, soit par curiethérapie au niveau de la tumeur anale. La dose est quelque soit la technique d'environ 20 Gy.

L'intervalle de temps entre les 2 étapes était, pour un complément par radiothérapie externe, nul ou le plus petit possible, laissé à la décision du médecin en fonction de la tolérance au traitement et de l'agressivité de la maladie. Un complément par curiethérapie est réalisé environ 1 semaine après la fin de la radiothérapie externe.

(2) Simulation

Les patients avaient un scanner de simulation avec des coupes de 3 mm, réalisé en position de décubitus dorsal et sans injection d'iode systématique. Le canal anal était déterminé sur le scanner, grâce à une petite sonde rectale sur laquelle était placé un fil radio-opaque entre 3 et 5 cm de l'extrémité distale de la sonde, repère que nous localisions au niveau de la marge anale. Les tumeurs de la marge anale pouvaient être cerclées si besoin et un bolus pouvait être mis en place à leur niveau. Enfin, il est possible d'opacifier la cavité vaginale grâce à un gel vaginal (composé d'un mélange de gel d'échographie et d'un produit de contraste iodé), nous permettant de mieux délinéer le vagin.

(3) Délinéation des volumes

Le GTV (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur primitive anale (GTV T) décrite suite à l'examen clinique initial et sur l'imagerie (IRM et écho-endoscopie), et aux ganglions macroscopiques (GTV N) envahis avec preuve histologique ou suspects d'envahissement à l'examen clinique ou sur l'imagerie (TEP, IRM et TDM).

Le CTV1 (Clinical Target Volume du premier temps d'irradiation) comprend la tumeur anale avec une marge de 1 cm, le canal anal, le mésorectum plus ou moins élargi aux fosses ischio-rectales, les aires ganglionnaires iliaques externes, iliaques internes, obturatrices et inguinales bilatérales.

Les CTV2 T et N (CTV du second temps d'irradiation) comprennent le GTV T et le GTV N élargis d'une marge de 5 mm.

Les PTV (Planning Target Volume) 1 et 2 correspondent aux CTV avec une marge de 1 cm.

Les organes à risque (OAR) sont les organes sains à protéger : vessie, rectum, périnée et organes génitaux externes, têtes fémorales bilatérales, crêtes iliaques bilatérales, intestin, pli fessier.

(4) Planification

La planification inverse est réalisée sur le logiciel commercial (Eclipse, version 8, Varian). Deux techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité ont été utilisées : la RCMI par fenêtre glissante et l'arcthérapie dynamique (Rapidarc®, Varian).

Pour la RCMI, le traitement utilisait 5 à 7 faisceaux avec de façon assez classique des angles de 35°, 120°, 180°, 240° et 325°, qui sont adaptés en fonction du cas et des contraintes. Pour l'arcthérapie, les premiers plans utilisaient 2 arcs puis 1 seul arc s'est révélé suffisant. L'irradiation utilise des photons d'énergie de 10 ou 25 MV (rarement 6 MV).

3. Évaluation des résultats cliniques et dosimétriques

La surveillance clinique est réalisée de façon hebdomadaire pendant le traitement et tous les 3 mois les 2 premières années puis tous les 6 mois les 2 années suivantes. Les toxicités aigües et chroniques sont gradées selon la CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) publiée par le National Cancer Institute (NCI).

Les survies sont calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Nous avons déterminé la survie globale, la survie sans récidive, la survie sans colostomie et le contrôle locorégional. Pour la survie sans colostomie, nous avons pris en compte les colostomies suite à l'AAP de rattrapage et les colostomies de décharge mises en place avant la radio-chimiothérapie pour lesquelles il n'y a pas eu de rétablissement de continuité à terme (en raison d'une rechute pour l'une et d'une sténose anale persistante pour l'autre).

L'analyse dosimétrique a été effectuée sur la dosimétrie de la RCMI pelvienne des 28 patients qui ont reçu une dose de 45 Gy au niveau du pelvis. Nous avons exclu les patients chez qui nous avons délivré 50 Gy ou une autre dose. Nous n'avons considéré que le premier temps de traitement car les compléments étaient réalisés par des techniques et à des doses trop différentes. Il s'agissait d'évaluer la bonne couverture du volume cible (PTV1 et CTV1 T, N et total) et l'épargne des OAR (vessie, rectum, périnée, têtes fémorales bilatérales, crêtes iliaques bilatérales, intestin, pli fessier) par la technique de RCMI.

Les données ont été relevées directement sur le logiciel de planification Eclipse. Nous avons étudié la D2 (dose reçue par 2% du volume), la D98 et la Dmoyenne exprimées en Gray (Gy) et en pourcentage (%) de la dose prescrite, soit 45 Gy. Nous avons calculé l'indice d'homogénéité (IH) pour les PTV1 selon la formule suivante : IH = (D2-D98) / Dmoy. Les CTV sont appréciés par la D99, et les OAR par la D2 (en Gy) et par les V20 (volume qui reçoit au moins 20 Gy), V30, V40 et V45 exprimés en unité volumétrique (cc) et en pourcentage du volume total délinéé de l'organe (%).

La rechute de la maladie était déterminée soit par des biopsies positives au niveau local (anal) soit sur une imagerie (TEP, IRM ou TDM) au niveau régional (ganglionnaire) et à distance (métastase). Nous distinguons la récidive qui survient à plus de 6 mois de la fin du traitement et l'évolution de la maladie qui correspond à une vraie poursuite évolutive sans rémission complète à la fin du traitement ou à une réapparition de la maladie dans les 6

mois qui suivent la fin du traitement. Nous avons étudié les premières rechutes pour chaque patient.

L'analyse des rechutes locorégionales a consisté à replacer la lésion tumorale de récidive locale, c'est-à-dire anale ou régionale, c'est-à-dire ganglionnaire pelvienne ou inguinale, à partir de l'imagerie de diagnostic de la rechute (TEP, TDM ou IRM), sur le scanner de planification du patient. Nous avons décrit la localisation de la rechute par rapport aux volumes de délinéation (GTV et CTV) et aux isodoses 100% et 95% de la dose de prescription (45 Gy, 50 Gy, 64,8 Gy ou 65 Gy). Nous avons aussi analysé les délinéations chez ces patients en les comparant aux atlas écrits par les experts.

Afin de pouvoir analyser au mieux les rechutes locorégionales, nous avons revu l'ensemble des délinéations pour chacun des patients ayant récidivé, en les confrontant aux référentiels établis par plusieurs groupes d'experts (le RTOG et l'AGITG).

B. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Parmi la cohorte de 36 patients, nous comptons 69,4% (n=25) de femmes pour 30,6% (n=11) d'hommes soit un sexe ratio femme/homme de 2,3. L'âge médian est de 64 ans (49-90 ans). 27,8% (n=10) des patients sont tabagiques au diagnostic. Quatre patients ont un antécédent personnel de cancer pelvien : 2 patientes atteintes d'une CIN (néoplasie intra-épithéliale cervicale) de haut grade dont l'une de diagnostic concomitant, un cancer vulvaire et un néoplasme intra-épithélial de haut grade anal avec fistule sphinctérienne. Trois patients sont atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI). Un patient avait un antécédent de maladie de Verneuil péri-anale. Les sérologies HIV réalisées chez 27,8% (n=10) des patients, étaient négatives. [Tableau 3]

2. Caractéristiques tumorales

12 patients ont une atteinte de la marge anale dont 4 avec une localisation unique de la marge anale. 12 patients ont une tumeur qui atteint le bas rectum. La répartition selon la stadification de l'AJCC est la suivante : 5,6% de stade I, 30,6% de stade II, 30,6% de stade IIIA, 27,8% de stade IIIB et 5,6% de stade IV. Nous dénombrons donc 47,2% (n=17) de patients avec une tumeur de taille >5cm et 61,1% (n=22) avec une atteinte ganglionnaire (N1-3). Deux patients sont métastatiques au diagnostic : l'un a une atteinte osseuse sacrée et l'autre une atteinte ganglionnaire médiastinale et sus-claviculaire gauche. Les atteintes ganglionnaires sont principalement péri-anales (ou péri-rectales) et inguinales (n=12 soit 33,3% pour chaque localisation), et plus rarement iliaques externes (n=2), iliaques internes (n=1) et présacrées (n=1).

Nous notons dans le bilan d'extension, la réalisation quasi-systématique d'une IRM pelvienne (83,3%) alors que l'écho-endoscopie rectale est faite dans 50% des cas. 80,6% des patients ont eu une TEP. [Tableau 3]

Tableau 3: Caractéristiques des patients et des tumeurs (CA: canal anal, MA: marge anale)

Variable	N	%
Cohorte	**36**	**100,0**
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS		
Âge médian (année)	64 (49-90)	
Sexe		
homme	11	30,6
femme	25	69,4
Statut HIV		
HIV+	0	0,0
HIV-	10	27,8
non recherché	26	72,2
Tabagisme actif		
oui	10	27,8
non	26	72,2
ATCD cancer pelvis		
oui	4	11,1
non	32	88,9
CARACTÉRISTIQUES TUMORALES		
Localisation T		
CA	14	38,9
MA	4	11,1
CA+MA	6	16,7
CA+rectum	10	27,8
MA+CA+rectum	2	5,6
Localisation N		
Péri-anale/rectale	12	33,3
Iliaque externe	2	5,6
Iliaque interne	1	2,8
Inguinale	12	33,3
Présacrée	1	2,8
Stadification T (TNM)		
T1	4	11,1
T2	15	41,7
T3	14	38,9
T4	3	8,3
Stadification N (TNM)		
N0	14	38,9
N1	10	27,8
N2	6	16,7
N3	6	16,7
Stadification M (TNM)		
M0	34	94,4
M1	2	5,6
Stade		
1	2	5,6
2	11	30,6
3A	11	30,6
3B	10	27,8
4	2	5,6

3. Caractéristiques du traitement

Trois patients ont eu une colostomie de décharge : le premier au décours d'une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) R0 pour une Tumeur Intracanalaire Papillaire Mucineuse du Pancréas (TIPMP) sans dégénérescence carcinomateuse de diagnostic concomitant sur la TEP, le deuxième pour une tumeur anale d'emblée sténosante au diagnostic sur un terrain de rectocolite hémorragique (RCH), enfin le dernier pour hyperalgie anale.

Les caractéristiques liées au traitement reçu par les 36 patients sont résumées dans le tableau 5.

a) Chimiothérapie

La moitié des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, a reçu du 5-FU et MMC et l'autre moitié du 5-FU et CDDP. Un seul patient (T3N3M1) a eu une chimiothérapie d'induction de 3 cures de CDDP et 5-FU puis du CDDP hebdomadaire concomitamment à l'irradiation compte-tenu de la taille des champs et de la toxicité hématologique (leuco-neutropénie de grade 2-3). Nous notons que 3 patients au stade tumoral localement avancé (T3N2, T4N3 et T3N3) n'ont pas reçu de chimiothérapie en raison d'un mauvais état général pour l'un, de l'âge (83 ans) pour l'autre et d'un refus de la part du dernier. Un patient en stade IV n'a pas reçu de chimiothérapie du fait de l'âge (90 ans) et de l'état général (OMS=2). [Tableau 4]

Six patients dont 4 traités par MMC et 5-FU, ont dû interrompre la chimiothérapie.

Tableau 4: Caractéristiques de la chimiothérapie (%(ntot) : pourcentage par rapport à N=36 ; %(n) : pourcentage par rapport aux n patients qui ont eu l'évènement (CTH ou interruption) +/- en fonction du stade)

	TOTAL			STADES 1 et 2			STADE 3			STADE 4		
	n	% (n tot)	% (n)	n	% (n tot)	% (n)	n	% (n tot)	% (n)	n	% (n tot)	% (n)
COHORTE	36	100,0		13	36,1		21	58,3		2	5,6	
CHIMIOTHÉRAPIE	25	69,4		5	13,9		19	52,8		1	2,8	
MMC-5FU	12	33,3	48,0	3	8,3	60,0	9	25,0	47,4	0	0,0	0,0
CDDP-5FU	12	33,3	48,0	2	5,6	40,0	10	27,8	52,6	0	0,0	0,0
CDDP seul	1	2,8	4,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	2,8	100,0
CTH d'induction	1	2,8		0	0,0		0	0,0		1	2,8	
INTERRUPTION	6	16,7		0	0,0		5	13,9		1	2,8	
MMC-5FU	4	11,1	66,7	0	0,0	0,0	4	11,1	80,0	0	0,0	0,0
CDDP-5FU	1	2,8	16,7	0	0,0	0,0	1	2,8	20,0	0	0,0	0,0
CDDP seul	1	2,8	16,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	2,8	100,0

Tableau 5: Caractéristiques du traitement (RTE : radiothérapie externe, CTH : chimiothérapie)

Variable	N	%
Colostomie de décharge		
Oui	3	8,3
CHIMIOTHÉRAPIE		
Type		
Non	11	30,6
MMC/5FU	12	33,3
CDDP/5FU	12	33,3
CDDP seul	1	2,8
chimiothérapie d'induction	1	2,8
Interruption de la CTH	6	16,7
RADIOTHÉRAPIE		
PELVIS		
Technique RTE		
RCMI	13	36,1
Arcthérapie	23	63,9
Bolus		
Oui	6	16,7
Dose reçue		
médiane (Gy)	45 (23,4-50)	
45 Gy	28	77,8
50 Gy	5	13,9
Autre	3	8,3
Étalement		
médiane (jours)	37 (20-48)	
COMPLÉMENT N+		
Technique		
Oui	12	33,3
RCMI	4	11,1
Arcthérapie	1	2,8
RT conventionnelle	7	19,4
Electron	3	8,3
Dose reçue		
médiane (Gy)	19,9 (15-20)	
Etalement		
médiane (jours)	13 (7-16)	
Délai après RTE pelvis		
médiane (jours)	9 (1-29)	
COMPLÉMENT T		
Technique		
RCMI	7	19,4
Arcthérapie	5	13,9
RT conventionnelle	4	11,1
Curiethérapie	20	55,6
Dose reçue		
médiane (Gy)	20 (10-30)	
19,8 Gy	4	11,1
20 Gy	25	69,4
Étalement		
médiane (jours)	15 (7-16)	
Délai après RTE pelvis		
médiane (jours)	13 (0-166)	
ÉTALEMENT TOTAL		
médiane (jours)	58 (35-189)	
Interruption de la RTE	8	22,2

b) Radiothérapie

Pour l'irradiation pelvienne, 36,1% (n=13) des patients ont été traités par RCMI et 63,9% (n=23) par arcthérapie [Tableau 5]. La dose médiane délivrée est de 45 Gy (23,4-50 Gy). 28 individus ont reçu une dose de 45 Gy et 5 une dose de 50 Gy. Trois patients ont eu une autre dose : l'un 41,4 Gy du fait d'un antécédent d'irradiation pelvienne pour castration ovarienne, les 2 autres (23,4 et 34,2 Gy) ont interrompu de façon définitive cette irradiation pelvienne en raison d'une toxicité de grade 3. Par la suite, l'un a eu un complément d'irradiation tumorale et ganglionnaire en accéléré (15 Gy en 5 fractions) et est décédé 5 mois après le diagnostic, l'autre a reçu un complément tumoral par curiethérapie devant une bonne réponse tumorale sur l'IRM de contrôle et vit toujours sans récidive. [Tableau 6]

Tableau 6: Caractéristiques de la radiothérapie (% : pourcentage par rapport à N=36 ; %(n) : pourcentage par rapport aux n patients de chaque stade)

	TOTAL	STADES 1 et 2		STADE 3A		STADE 3B		STADE 4	
	n (%)	n (%)	%(n)	n (%)	%(n)	n (%)	%(n)	n (%)	%(n)
COHORTE	36	13 (36,1)		11 (30,6)		10 (27,8)		2 (5,6)	
Dose reçue au PELVIS									
médiane (Gy)	45 (23,4-50)								
45 Gy	28 (77,8)	8 (22,2)	61,5	9 (25)	81,8	10 (27,8)	100	1 (2,8)	50
50 Gy	5 (13,9)	5 (13,9)	38,5	0 (0)	0,0	0 (0)	0	0 (0)	0
Autre	3 (8,3)	0 (0)	0,0	2 (5,6)	18,2	0 (0)	0	1 (2,8)	50
Complément N+									
Non	24 (66,7)	0 (0)	0,0	10 (27,8)	90,9	1 (2,8)	10	0 (0)	0
Oui	12 (33,3)	0 (0)	0,0	1 (2,8)	9,1	9 (25)	90	2 (5,6)	100
Complément T									
RTE	16 (44,4)	3 (8,3)	23,1	3 (8,3)	27,3	8 (22,2)	80	2 (5,6)	100
Curiethérapie	20 (55,6)	10 (27,8)	76,9	8 (22,2)	72,7	2 (5,6)	20	0 (0)	0
Interruption de la RTE									
Oui	8 (22,2)	3 (8,3)	23,1	2 (5,6)	18,2	3 (8,3)	30	2 (5,6)	100
Non	28 (77,8)	10 (27,8)	76,9	9 (25)	81,8	7 (19,4)	70	0 (0)	0

33,3% (n=12) des patients ont eu un complément ganglionnaire, 5 par RCMI et 7 par radiothérapie conventionnelle dont 3 avec un mixage photon/électron [Tableau 5]. Parmi les 22 patients avec envahissement ganglionnaire (N+), seuls 33,3% (n=12) ont eu un complément d'irradiation ganglionnaire [Tableau 6]. Cependant les ganglions péri-anaux ou péri-rectaux (N1) étaient le plus souvent compris dans le complément T. En effet, nous remarquons que quasi tous les patients avec une tumeur de stade IIIB et IV ont reçu un

complément N. La dose médiane délivrée est de 19,9 Gy (15-20 Gy). Le délai médian entre la fin de l'irradiation pelvienne et la réalisation du complément est de 9 jours (1-29 jours).

Tous les patients ont reçu un complément d'irradiation au niveau tumoral : 55,6% (n=20) par curiethérapie [Tableau 6]. Parmi les 16 patients traités par radiothérapie externe pour le complément tumoral, 4 ont eu de la radiothérapie conventionnelle et 12 ont bénéficié de la RCMI dont 5 par arcthérapie [Tableau 5]. La curiethérapie était réservée aux patients dont la taille tumorale initiale était inférieure à 5cm, sauf 3 patients qui ont eu une bonne réponse tumorale après irradiation pelvienne. Quelque soit la technique d'irradiation, la dose médiane délivrée est de 20 Gy (10-30 Gy) et le délai médian entre la fin de l'irradiation pelvienne et la réalisation du complément est de 13 jours (0-166 jours).

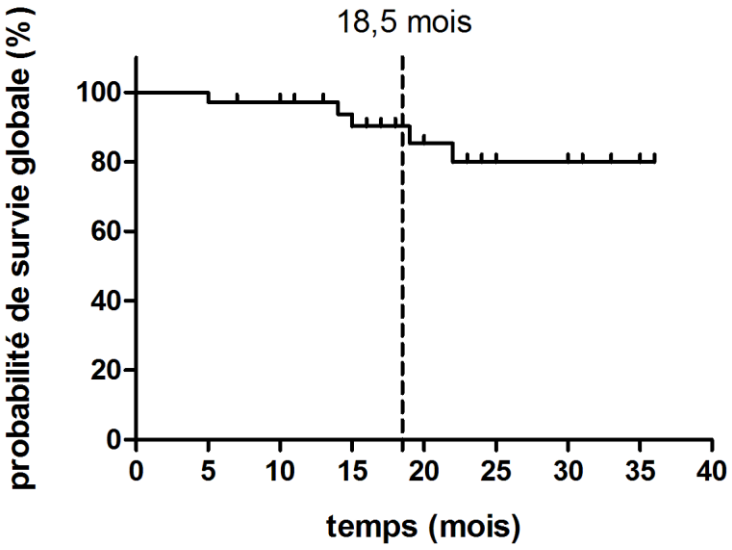
4. Réponse au traitement

Le suivi médian est de 18,5 mois (5-36 mois). A la fin de l'irradiation pelvienne, le taux de réponse complète est de 16,7% et le taux de réponse >80% de 33,3%. A 2-3 mois de la fin du traitement, le taux de réponse complète est de 86,1%. [Tableau 7]

Tableau 7: Réponse au traitement

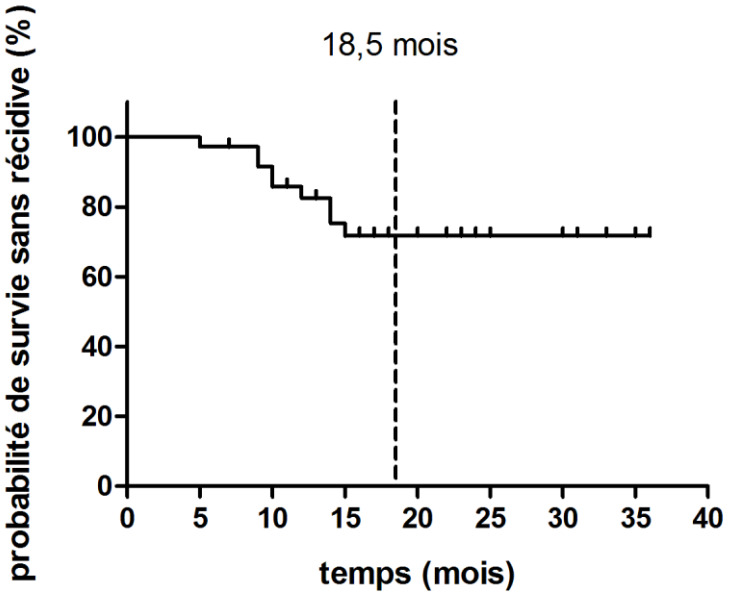
variable		n	%
SUIVI			
médiane (mois)		18,5 (5-36)	
RÉPONSE			
Réponse locale			
après traitement	complète	6	16,7
	partielle	21	58,3
	>80%	12	33,3
	NA	9	25,0
à 2-3 mois	complète	31	86,1
	partielle	4	11,1
	NA	1	2,8
Réponse régionale			
à 2-3 mois	oui	33	91,7
	non	2	5,6
	NA	1	2,8
Rechute			
récidive		5	13,9
évolutivité		3	8,3
rechute+évolutivité		8	22,2
Colostomie			
Délai de survenue (mois)	médiane	15,5 (0-36)	
Type			
de décharge		3	8,3
AAP		3	8,3
Décès liés au cancer		5	13,9

A 18,5 mois, la survie globale est de 90,3% (95% CI, 72,6-96,8). A 24 mois, elle est de 79,9% (95% CI, 57,1-91,4). A 18,5 mois et 24 mois, la survie sans maladie, la survie sans colostomie et le contrôle locorégional sont respectivement de 71,7% (95% CI, 52,3-84,1), 84,1% (95% CI, 62,2-93,9) et 75,1% (95% CI, 55,9-86,8). [Figures 3-6]



Temps (mois)	0	5	10	15	20	25	30	35
Patients à risque (n)	36	36	34	27	17	7	6	2

Figure 3: Survie Globale (selon la méthode de Kaplan-Meier)



Temps (mois)	0	5	10	15	20	25	30	35
Patients à risque (n)	36	36	32	21	14	6	5	2

Figure 4: Survie Sans Récidive (selon la méthode de Kaplan-Meier)

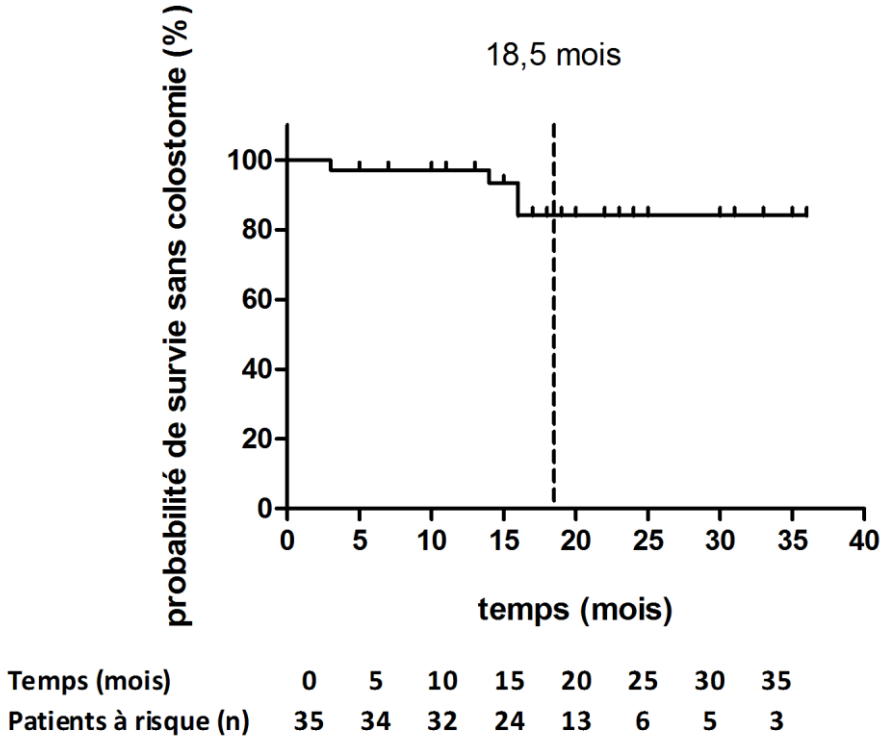


Figure 5: Survie Sans Colostomie (selon la méthode de Kaplan-Meier)

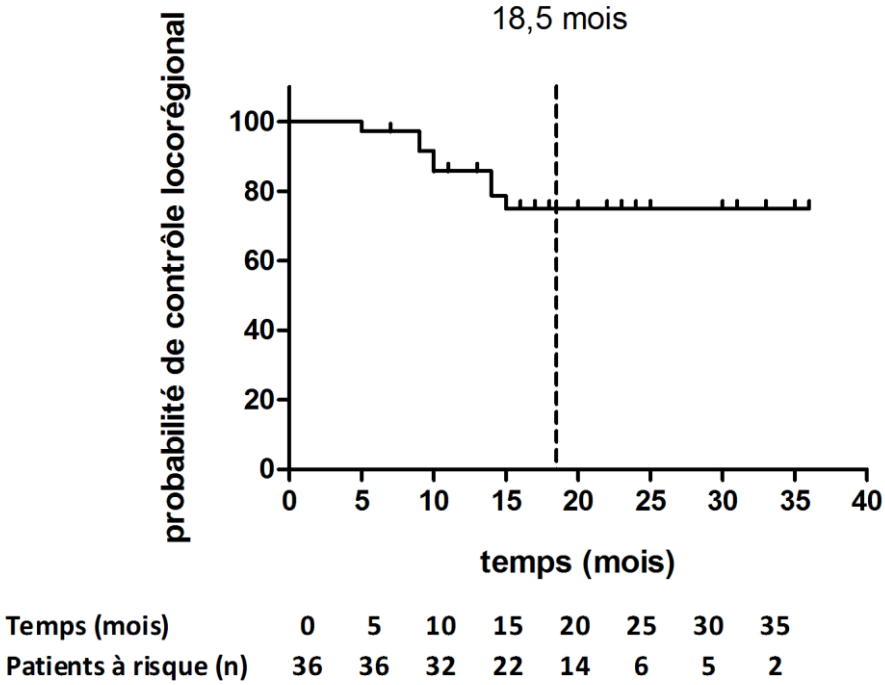


Figure 6: Contrôle locorégional (selon la méthode de Kaplan-Meier)

5. Évaluation des toxicités

Tableau 8: Évaluation des toxicités aigües, à 2-3 mois et chroniques selon la classification CTCAE version 3-0 (GU : génito-urinaire ; GI : gastro-intestinale ; indice de performance OMS)

	grade 0		grade 1		grade 2		grade 3	
TOXICITÉS AIGÜES	n	%	n	%	n	%	N	%
GU	23	**63,9**	12	**33,3**	1	**2,8**	0	**0**
GI								
Diarrhée	6	**16,7**	18	**50**	10	**27,8**	2	**5,6**
Douleur	16	**44,4**	14	**38,9**	6	**16,7**	0	**0**
Rectorragie	33	**91,7**	3	**8,3**	0	**0**	0	**0**
Dermite	1	**2,8**	9	**25**	19	**52,8**	7	**19,4**
Hématologique								
Thrombopénie	27	**75**	5	**13,9**	4	**11,1**	0	**0**
Neutropénie	27	**75**	5	**13,9**	0	**0**	4	**11,1**
Anémie	15	**41,7**	11	**30,6**	8	**22,2**	2	**5,6**
OMS	7	**19,4**	23	**63,9**	5	**13,9**	1	**2,8**
TOXICITÉS À 2-3 MOIS								
GU	33	**91,7**	1	**2,8**	0	**0**	1	**2,8**
GI								
Diarrhée	23	**63,9**	10	**27,8**	0	**0**	1	**2,8**
Incontinence	27	**75**	6	**16,7**	1	**2,8**	0	**0**
Douleur	25	**69,4**	6	**16,7**	4	**11,1**	0	**0**
Rectorragie	35	**97,2**	0	**0**	0	**0**	0	**0**
Dermite	28	**77,8**	4	**11,1**	1	**2,8**	2	**5,6**
Hématologique	34	**94,4**	1	**2,8**	0	**0**	0	**0**
OMS	21	**58,3**	14	**38,9**	0	**0**	0	**0**
TOXICITÉS CHRONIQUES								
GU	31	**86,1**	0	**0**	1	**2,8**	1	**2,8**
GI								
Diarrhée	29	**80,6**	1	**2,8**	0	**0**	0	**0**
Incontinence	25	**69,4**	5	**13,9**	0	**0**	0	**0**
Douleur	27	**75**	4	**11,1**	1	**2,8**	0	**0**
Rectorragie	25	**69,4**	6	**16,7**	0	**0**	0	**0**
Cutanée	19	**52,8**	11	**30,6**	0	**0**	0	**0**
OMS	25	**69,4**	5	**13,9**	3	**8,3**	1	**2,8**

Le bilan de la tolérance au traitement [Tableau 8] est marqué par une absence de toxicité de grade 4. Parmi les toxicités aigües, la dermite est la toxicité majeure avec 19,4% de grade 3 et 52,8% de grade 2. Sur le plan gastro-intestinal (GI), nous observons 5,6% de diarrhées de grade 3 et 27,8% de grade 2 qui sont associées à 16,7% de douleur de grade 2 (nécessitant des antalgiques de pallier 3). Les toxicités hématologiques restent présentes avec 13,9% des patients qui ont une toxicité de grade 3 (11,1% neutropénie et 5,6% anémie).

A 2-3 mois, il persiste principalement des symptômes digestifs de grade 1 à type de diarrhée (27,8%), incontinence anale (16,7%) et douleur (16,7% mais aussi 11,1% de grade 2) et 11,1% de dermite de grade 1.

De façon chronique, nous notons encore 13,9% d'incontinence anale de grade 1 et 11,1% de douleur de grade 1. Il apparait 16,7% de rectorragie de grade 1. Sur le plan cutané, nous comptons 30,6% de fibrose anale de grade 1. Enfin, nous signalons un patient non spécifié dans le tableau 8 qui présente de façon chronique dans un contexte de rechute des douleurs de grade 4.

6. Évaluation dosimétrique

Les volumes cibles ont une bonne couverture de dose [Tableau 9]. Après avoir fait une moyenne de toutes les valeurs des 28 patients analysés, nous observons au niveau du PTV1 total une D2 à 107,6% de la dose prescrite (48,4 Gy ±0,8), la D98 à 95,1% de la dose prescrite (42,8 Gy ±0,6) et un indice d'homogénéité de 0,1 (proche de 0). La D99 du CTV 1 total (T+N) est de 98,2% de la dose prescrite (44,2 Gy ±0,7).

Tableau 9: Paramètres dosimétriques des volumes cibles (Histogramme Dose-Volume)

Vol. cibles		m (Gy)	σ	intervalle (Gy)	% dose prescrite
PTV1 total	D2	48,4	0,8	46,9-50,5	107,6
	D98	42,8	0,6	41,5-43,7	95,1
	IH	0,1	0	0,09-0,2	
	Dmoy	45,8	0,5	45-47,2	101,4
CTV1					
total	D99	44,2	0,7	42,4-45,4	98,2
T	D99	44	1,1	39,7-45,9	97,8
N	D99	44,7	1	42-46	99,3

Les données dosimétriques au niveau des organes à risque que nous avons recueillies [Tableau 11] respectent les contraintes finales que nous nous imposons [Tableau 10]. Nous notons que le rectum et les crêtes iliaques ont des valeurs à la limite supérieure. En revanche, les doses sur les intestins sont un peu supérieures.

Tableau 10: Contraintes de doses finales

Dose totale de traitement	45 Gy	
Vessie	Dmax	< 45 Gy
Rectum	Dmax	< 45 Gy
Périnée	V(30Gy)	≤ 35-45%
	V(40Gy)	5-10%
Têtes fémorales	V(45Gy)	≤ 5%
Crêtes iliaques	V(30Gy)	≤50%
Intestin grêle + gros intestin	V(30Gy)	≤200cc
	V(45Gy)	≤20cc

Tableau 11: Paramètres dosimétriques des organes à risque (OAR) (Histogramme Dose-Volume) : moyenne des données du 1er temps chez les 28 patients qui ont reçu 45 Gy sur le pelvis

OAR		D2 (Gy)	V20 (%)	V20 (cc)	V30 (%)	V30 (cc)	V40 (%)	V40 (cc)	V45 (%)	V45 (cc)
Vessie	m	44,9	98,1	150,0	86,8	128,4	-	-	-	-
	σ	1,7	3,6	115,8	13,2	99,7	-	-	-	-
Rectum	m	47,6	100,0	89,9	100,0	89,9	-	-	72,7	68,7
	σ	1,1	0,1	42,7	0,2	42,7	-	-	27,2	45,7
Périnée	m	-	51,1	59,3	26,8	26,2	7,1	5,1	0,5	0,7
	σ	-	31,7	67,8	33,2	47,2	12,1	8,7	1,4	1,9
Intestin	m	-	60,7	545,3	43,4	394,0	-	-	4,7	41,8
	σ	-	26,9	343,8	25,3	286,5	-	-	6,6	56,2
Têtes fémorales	m	-	85,1	392,6	42,8	133,8	-	-	0,9	2,6
(17 patients)	σ	-	10,2	505,4	18,6	62,3	-	-	2,5	6,9
Crêtes iliaques	m	-	66,0	473,6	51,9	377,6	-	-	3,4	29,9
(19 patients)	σ	-	9,4	174,8	9,2	163,9	-	-	5,4	53,2
Os	m	-	66,9	973,0	44,9	674,9			2,9	39,9
(9 patients)	σ	-	10,0	257,1	13,3	236,9			2,3	28,5

7. Analyse des rechutes

a) Caractéristiques des rechutes

Nous décrivons 8 rechutes avec un délai médian de survenue de l'évènement par rapport à la fin du traitement de 7 mois (3-10 mois). Il y a 5 récidives et 3 évolutions de la maladie.

L'âge médian des patients ayant fait une rechute, est de 65 ans (49-83 ans). Il y a 5 femmes pour 3 hommes. Seuls 2 patients étaient tabagiques au diagnostic, 3 avaient un antécédent

de cancers pelviens. La distribution de ces patients en fonction des stades de la classification de l'AJCC est la suivante : 5 de stade IIIB, 1 de stade IIIA, 1 de stade II et 1 de stade IV. Cinq des patients avaient une taille tumorale >5cm et 7 étaient N+ au diagnostic. Six individus ont reçu de la chimiothérapie concomitante. Quant aux caractéristiques de la radiothérapie, l'étalement médian était de 61 jours (51-105 jours) et le délai médian entre la radiothérapie pelvienne et l'irradiation de complément est de 10 jours (0-24 jours).

L'ensemble des caractéristiques des rechutes est rassemblé dans le tableau 12.

Nous distinguons 3 rechutes locales (37,5%), 2 rechutes régionales (25%), 2 rechutes locorégionales et à distance (25%) et 1 rechute à distance (12,5%). [Figure 7]

- Les 3 individus ayant récidivé localement ont subi une AAP de rattrapage. 2 étaient R0 et N0 sur la pièce opératoire et sont encore en vie sans récidive. 1 patient était R1 et N1, et a fait une deuxième rechute régionale sacrée et est décédé.
- Parmi les 2 rechutes régionales, les localisations étaient inguinale bilatérale et sacrée. Les 2 individus ont fait une deuxième rechute périnéale (cutanée et vaginale) : l'un est décédé après une deuxième rechute régionale inguinale bilatérale suite à un curage inguinal bilatéral et une réirradiation palliative, l'autre est actuellement en situation palliative après une réirradiation curative puis une pelvectomie.
- Les patients qui ont eu une rechute locorégionale (inguinale bilatérale pour l'un et iliaque primitive pour l'autre) et à distance (hépatique pour l'un et de contiguïté osseuse pour l'autre) sont décédés en situation palliative.
- Enfin celui qui a fait une rechute à distance (pleurale et hépatique) est actuellement sous chimiothérapie.

Nous comptons au total en première rechute : 50% rechutes avec une composante locale, 50% avec une composante régionale et 37,5% à distance.

Tableau 12: Caractéristiques personnelles et du traitement des patients qui ont rechuté

Variable	N	% (n)	% (n total)
Rechute	8		36
Délai médian de survenue (mois)	7 (3-10)		
Suivi médian (mois)	18 (14-31)		
Âge médian (ans)	65 (49-83)		
Sexe			
homme	3	37,5	8,3
femme	5	62,5	13,9
Tabac actif			
oui	2	25	5,6
ATCD Cancer Pelvis			0,0
oui	3	37,5	8,3
Localisation initiale			
CA	2	25	5,6
MA	1	12,5	2,8
CA+MA	1	12,5	2,8
CA+Rectum	4	50	
Bilan d'extension initial			0,0
IRM	7	87,5	19,4
TEP	8	100	22,2
échoendoscopie	6	75	
Stade			
2	1	12,5	2,8
3A	1	12,5	2,8
3B	5	62,5	13,9
4	1	12,5	2,8
Caractéristiques tumorales			
T>5cm	5	62,5	13,9
N+	7	87,5	19,4
Traitement			0,0
CTH	6	75	16,7
interruption CTH	1	12,5	2,8
complément N	5	62,5	13,9
délai interm. (jours)	10 (0-24)		
étalement total (jours)	61 (51-105)		
interruption RTE	2	25	5,6
Traitement de la rechute			
AAP	3	37,5	8,3
RTE	2	25	5,6
CTH	1	12,5	2,8
Palliatif	5	62,5	13,9

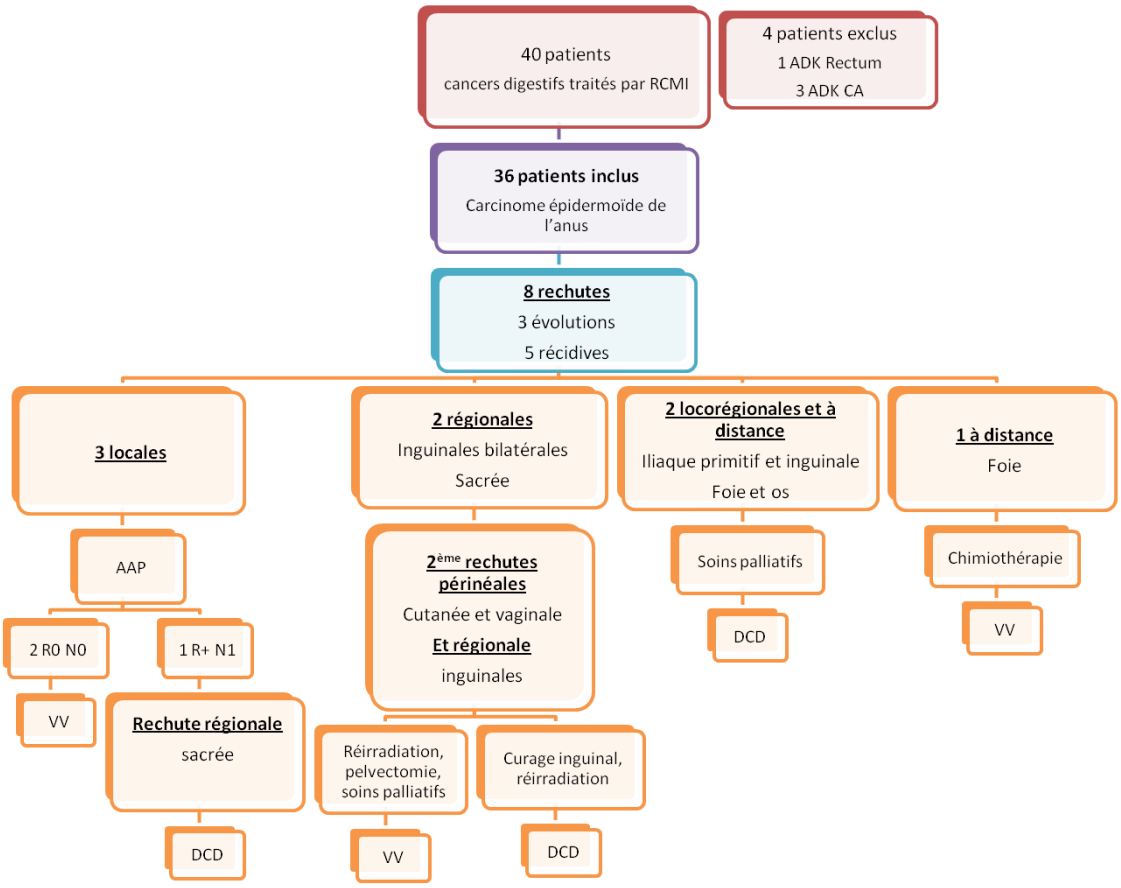


Figure 7: Organigramme des patients atteints d'un carcinome épidermoïde traités par RCMI au CAV qui ont rechuté

b) Analyse détaillée des rechutes locorégionales

Les tableaux 13 à 16 précisent les caractéristiques tumorales et de traitement de chacun des patients qui ont rechuté. Ils détaillent les localisations de toutes les premières rechutes sur le plan anatomique mais aussi par rapport aux volumes cibles qui ont été délinéés (GTV T et N, CTV T et N) et par rapport aux isodoses à la dose de prescription (45 Gy, 50 Gy et/ou 65 Gy) sur la dosimétrie. Ils présentent enfin la dose reçue au niveau du volume de rechute qui a été reporté sur la dosimétrie initiale. Nous n'avons pas retenu le patient n°8 car il a uniquement rechuté à distance.

Tableau 13: Détails des caractéristiques au diagnostic des rechutes

(Pts : patients (numérotés) ; ND ou NG : ganglion à droite ou à gauche ; méta : métastase ; ing bilat : inguinale bilatérale ; iliaq ext : iliaque externe ; iliaq int : iliaque interne ; iliaq prim bilat : iliaque primitive bilatérale ; Ao : aortique ; SCG : sus-claviculaire gauche)

		Diagnostic						
pts	rechute	T	N	M	Stade	T>5cm	N imagerie	localisation N
1	T	3	2	0	3B	oui	non	(inguinal clinique D)
2	T	3	2	0	3B	oui	oui	inguinal D
3	T	2	1	0	3A	non	oui	périanal/rectal
4	ND NG	2	0	0	2	non	non	
5	T ND NG Méta	3	3	0	3B	oui	oui	para-rectal, ing bilat
6	NG Méta	2	3	0	3B	non	oui	ing bilat, iliaq ext et int D
7	NG	4	3	0	3B	oui	oui	péri-rectal, iliaq ext G
8	Méta	3	3	1	4	oui	oui	Ao étagé, iliaq prim bilat, ext G, int D, ing G, SCG

Tableau 14: Détails des caractéristiques du traitement des rechutes

(Cplt : complément ; méta : métastase ; curie : curiethérapie ; sous diaph : sous-diaphragmatique ; les doses d'irradiation des compléments et du pelvis sont exprimées en Gy)

		Traitement						
pts	rechute	CTH	RTH pelvis	Cplt T	technique	Cplt N	localisation Cplt N	Technique
1	T	CDDP-5FU	45	19,8	RTE	0		
2	T	CDDP-5FU	45	20	RTE	20	inguinal D	RCMI
3	T	CDDP-5FU	45	20	curie	0		
4	ND NG	Non	50	20	curie	0		
5	T ND NG Méta	Non	45	19,8	RTE	19,8	inguinal bilatéral (N pararectal ds Cplt T)	RCMI
6	NG Méta	MMC-5FU	45	20	RTE	20	inguinal bilat, iliaq ext et int D	RCMI
7	NG	CDDP-5FU	45	19,8	RTE	19,8	iliaque externe G	RTC
8	Méta	CDDP hebdo	45	15,2	RTE	15,2	N sous diaph, SCG	RTC

Tableau 15: Détails de la localisation des rechutes: description anatomique, par rapport aux volumes cibles (% du volume de rechute compris dans le GTV ou CTV 1 ou 2), par rapport aux isodoses (% compris dans l'isodose 45 Gy ou 50 Gy ou 65 Gy)

(nf : non fait ; délai entre la fin du traitement et la rechute en mois)

	Rechutes			Volumes			Isodoses		
Pt	délai	Rechute	Vol (cc)	% GTV	% CTV1	% CTV2	% 45 Gy	% 50 Gy	% 65 Gy
1	10	anus (T)	21,1	100	100	100	100	100	100
2	10	anus (T)	45,4	42,3	100	77,1	100	100	97,4
3	10	anus (T)	13	49,2	100	-	100	-	-
4	7	inguinal D (ND)	9,1	-	0	-	100	66	-
		inguinal G (NG)	4,1	-	0	-	34,1	0	-
5	5	anus (T)	9,5	72,6	100	100	100	100	100
		inguinal D (ND)	0,9	0	0	0	100	100	100
		inguinal G (NG)	2,4	0	16,7	0	100	nf	75
		à distance (foie)							
6	6	iliaq prim G devant L5 (NG)	60,9	0	2	0	17,7	nf	0
		à distance (os L5)							
7	3	sacrée (N)	3	0	0	0	0	0	0
8	3	à distance (med, pleural, foie)							

Tableau 16: Détails de la dose reçue (en Gy et en % de dose prescrite) au niveau de la rechute sur la dosimétrie de l'irradiation pelvienne et celle de l'irradiation totale

(nf : non fait)

		Dosimétrie Pelvis (45 ou 50 Gy prescrit)						Dosimétrie Totale (Pelvis+Cplt = 65 Gy)					
Pt	rechute	Dmin	%	Dmax	%	Dmed	%	Dmin	%	Dmax	%	Dmed	%
1	T	43,8	87,6	47,9	95,9	45,3	90,6	63,6	98,1	68,9	106,3	65,5	101,1
2	T	45	100	48	106,7	46,2	102,6	53,5	82,3	68,7	105,7	66,5	102,3
3	T	44,8	99,6	47,9	106,5	45,9	102,1	nf		nf		nf	
4	ND	1,5	3	53,2	106,4	44,5	89	nf		nf		nf	
	NG	33,6	3	52,8	105,1	45,7	91,4	nf		nf		nf	
5	T	45	99,9	47,2	104,9	45,3	100,8	64,5	99,5	68,4	105,6	65,4	100,9
	ND	46,2	102,7	49,6	110,2	49,2	109,2	63,7	98,3	71,2	109,9	69,7	107,6
	NG	42,8	95,1	49,5	110	47,4	105,3	46	71	70,6	109	66,4	102,5
	Méta												
6	NG	2,6	5,8	46,7	103,8	6,2	13,8	2,9	4,5	49	75,4	6,9	10,6
	Méta												
7	NG	9,1	20,3	41,6	92,5	29,7	65,9	6,7	10,3	35,1	54,2	18,9	29,2
8	Méta												

Nous constatons que 4 des 5 patients traités par radio-chimiothérapie concomitante ont reçu du CDDP/5-FU et un seul de la MMC/5-FU. Le patient n°5 (stade 3B) n'a pas bénéficié

de chimiothérapie en raison de son âge (83 ans) et de son indice de performance OMS à 1. Le patient n°4 était T2N0M0 et a reçu une radiothérapie exclusive à une dose de 50 Gy.

Toutes les adénopathies régionales suspectes détectées sur l'imagerie diagnostique ont reçu un complément de dose, 3 par RCMI et 2 par radiothérapie conventionnelle. Les adénopathies péri-anales ou péri-rectales ont été comprises soit dans le complément tumoral (T) (patient n°5) soit dans le complément ganglionnaire (N) (patient n° 7). En revanche, nous observons que pour le patient n°3 le ganglion para-rectal n'a pas eu de complément de dose par radiothérapie externe. Il serait intéressant de vérifier s'il a reçu une dose suffisante par curiethérapie.

Seuls 2 compléments tumoraux ont été traités par curiethérapie car la taille de la lésion initiale était inférieure à 5 cm. Un des 2 (patient n°3) a cependant récidivé de façon locale.

(1) Analyse des rechutes locales (patients n°1, 2, 3, 5)

Excepté le patient n°1, les rechutes locales (T) sont situées en limite du GTV T. Pour les patients n°1 et 5, elles sont dans le CTV2 T. La récidive du patient n°2 est en limite du CTV2 T (77,1% du volume dans le CTV2 T). Le patient n°3 (T2N1M0) a reçu un complément tumoral par curiethérapie. Nous notons cependant qu'elles sont toutes comprises dans le CTV1 T.

Les rechutes locales sont toutes localisées dans l'isodose 65 Gy. Seule l'analyse de la dose totale reçue par le patient n°3 n'est pas possible car il a été traité par curiethérapie. Sa récidive est toutefois dans l'isodose 45 Gy.

Si nous regardons maintenant les chiffres de doses (Dmin, Dmax et Dmed) reçues par les volumes de rechute, les récidives locales des patients n°1, 2 et 5 sont bien couvertes sur la dosimétrie totale (65 Gy prescrits) avec une Dmed >100% de la dose prescrite. Les Dmin sont > 98% sauf pour le patient n°2 pour lequel la valeur plus basse de 82,3% traduit une moins bonne homogénéité de la répartition de la dose à son niveau. Le patient n°3 a également une bonne couverture du volume sur la dosimétrie de l'irradiation pelvienne (45 Gy).

Les figures 8 et 9 illustrent le cas des rechutes locales.

(2) Analyse des rechutes régionales (patients n°4, 5, 6, 7)

Les récidives ganglionnaires se répartissent de la façon suivante : 50% inguinales (n=2 : patients n°4 et 5), 25% iliaques primitives (n=1 : patient n°6) et 25% sacrées (n=1 : patient n°7). Les patients ayant récidivé au niveau inguinal sont les 2 patients qui n'ont pas eu de chimiothérapie concomitante à l'irradiation.

Les rechutes ganglionnaires sont toujours placées en dehors du CTV1 N ainsi que du GTV N.

Les rechutes régionales des patients n°4, 6 et 7 sont toutes mal couvertes par les isodoses 50 et 65 Gy mais aussi par la 45 Gy. Seule la rechute du patient n° 5, alors qu'elle était située en dehors du GTV N, paraît plutôt bien couverte sur la dosimétrie planifiée.

Les patients n°4, 6 et 7 ont des doses Dmin au niveau de leurs volumes de rechute régionale très faibles (3 à 10,3% de la dose prescrite) sur les dosimétries totales, et des doses Dmed minimes pour les patients n°6 et 7 (10,6 et 29,2% de la dose prescrite) et insuffisantes pour le patient n°4 (89% à droite et 91,4% à gauche). Le patient n°5 a de bonnes doses de couverture sauf une Dmin moyenne (71% soit 46 Gy) au niveau de la rechute ganglionnaire droite signant une hétérogénéité de dose dans le volume.

Les figures 10 à 17 illustrent les rechutes locorégionales.

c) Analyse de la délinéation des dossiers des patients qui ont rechuté en locorégional

Nous avons rassemblé dans le tableau 17 les critères définis par les atlas qui n'étaient pas obligatoirement respectés. La délinéation des volumes pour les cancers du canal anal traités par RCMI, a vu une évolution au cours du temps avec une courbe d'apprentissage. Notamment, les fosses ischio-rectales et les vaisseaux obturateurs n'étaient pas dessinés à la mise en route de la technique au CAV. Nous constatons par ailleurs, des marges trop faibles autour des vaisseaux et plus rarement en avant de l'os sacré (< 10mm). Enfin la limite supérieure du CTV1 est à une exception près, trop basse : seule celle du CTV1 du patient n°1 est située en regard de L5-S1.

De manière générale, nous remarquons que le contour du mésorectum était correct mais ne prenait pas forcément en compte, en antérieur la variabilité de la vessie. Les limites en tête-pied des aires ganglionnaires (iliaque externe, iliaque interne et inguinale) correspondaient à celles définies dans les différents atlas.

Tableau 17: Analyse de certains critères de délinéation du CTV pour les rechutes locorégionales

Critères de délinéation	1	2	3	4	5	6	7
Marge autour du CA (20mm)	Ok	16-30mm	Ok	15 à >20mm	10 à >20mm	ok	ok
Fosse ischio-rectale	Non	non	Non	en partie	Non	non	non
Limite supérieure (sacrée)	L5-S1	S1-S2	S1-S2	S4	S2-S3	S1	S1-S2
Marge en avant de l'os sacré	11-30mm	30-40mm	18mm	28-40mm	20mm	20mm	3-5mm
Marge autour des vaisseaux	0-5mm	0-14mm	0-7mm	0-2mm	0-7mm	0-3mm	0-7mm
Vaisseaux obturateurs	Oui	non	Non	non	Non	non	non

Le tableau 18 présente les données de délinéation pour les 36 patients de l'étude concernant les limites de champ et plus particulièrement des volumes PTV et CTV, et les vaisseaux obturateurs. Nous remarquons que la majorité (80,55%) des CTV est située sous S1 ainsi que 33,33% des PTV alors que les experts conseillent une limite supérieure du CTV en L5-S1. Enfin, nous constatons que dans seulement 50% des cas les régions obturatrices sont délinéées.

Tableau 18: Bilan de la délinéation pour l'ensemble des patients

variable		N	%
Cohorte		36	100,0
Limite supérieure			
PTV	L5 ou L5-S1	11	30,6
	S1	13	36,1
	S1-S2	7	19,4
	≤ S2	5	13,9
CTV	L5 ou L5-S1	1	2,8
	S1	6	16,7
	S1-S2	16	44,4
	≤ S2	13	36,1
Délinéation des vx obturateurs			
	totalement	13	36,1
	partiellement	5	13,9
	non	18	50,0

Si nous reprenons les rechutes une à une. Le patient n°3 traité par curiethérapie et qui a rechuté localement, n'a finalement pas eu de complément par RTE sur le ganglion péri-rectal (visible au scanner de centrage) qui était juste au-dessus du GTV T mais qui a probablement été couvert par la curiethérapie. Les patients n°2 et 5 dont les récidives sont aussi locales, avaient les marges de délinéation autour du canal anal parfois un peu limites <20mm (selon la définition des atlas).

Si nous nous intéressons aux rechutes inguinales, elles se situent toujours de 0 à 25 mm des vaisseaux de proximité et sont très souvent superficielles par rapport à la peau. Or les marges de délinéation des aires ganglionnaires par rapport aux vaisseaux sont souvent trop justes : entre 0 et 2 mm pour le patient n°4 et entre 0 et 7 mm pour le patient n°5. Par ailleurs, en analysant la deuxième rechute inguinale bilatérale volumineuse en coulée du patient n°4, on distingue également une récidive au niveau de l'aire obturatrice qui n'avait pas été délinéé et n'a pas reçu de dose adéquate.

Au sujet des 2 patients (n°6 et 7) ayant rechuté en sacrée et iliaque primitive, les 2 sites de récidives auraient été couverts si la limite supérieure de leur CTV 1 (S1 et S1-S2) était remontée en L5-S1 comme décrit dans les atlas. De plus, la rechute du patient n°6, qui se présente sous forme de coulée ganglionnaire, débute en iliaque interne et s'étend jusqu'en iliaque primitive. Elle est située entre 7mm et 1 cm par rapport aux vaisseaux iliaques internes, or la marge du CTV est distante de 0 à 3 mm des vaisseaux.

PATIENT n°1 : rechute locale

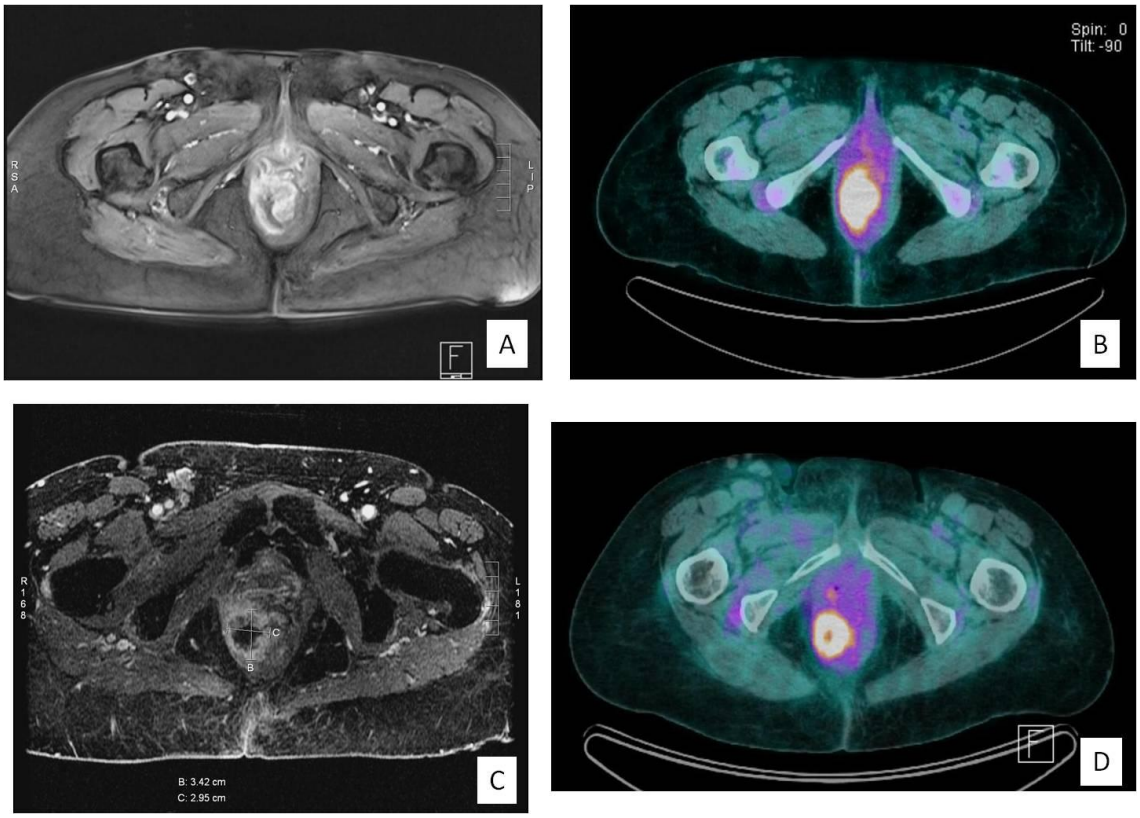


Figure 8: Rechute locale chez le patient n° 2 (coupes transversales A: IRM au diagnostic séquence MPR; B : TEP au diagnostic ; C : IRM LAVA+C (HR 80s après injection) de la récidive anale ; D : TEP de la récidive)

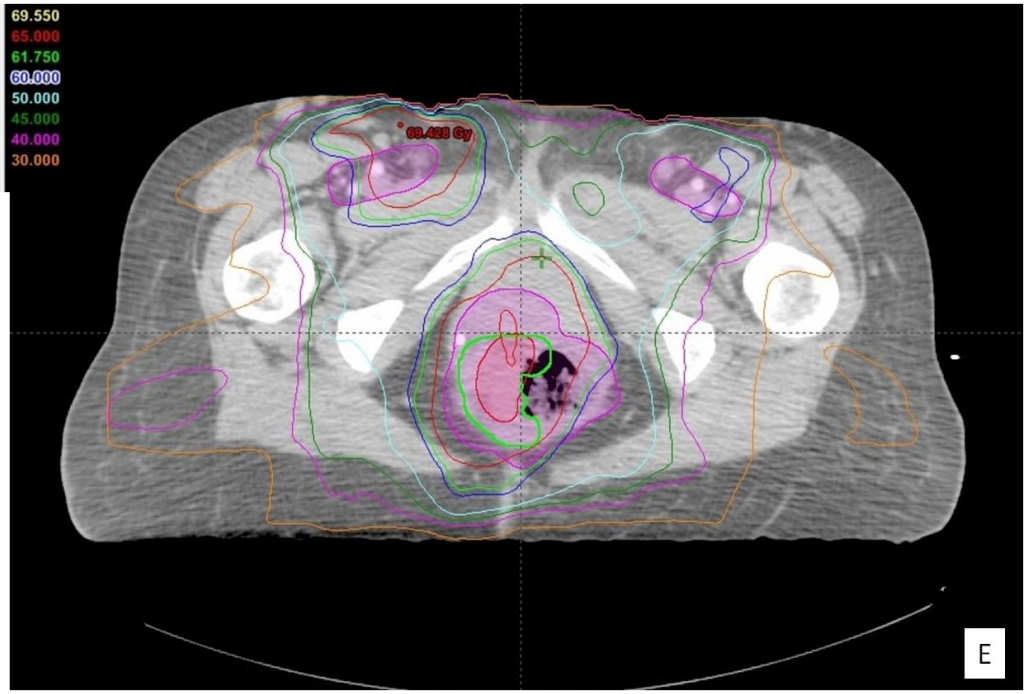


Figure 9: Patient n°2 (coupe transversale du scanner de dosimétrie avec délinéation des volumes GTV T (en rouge), CTV1 T (en rose), du volume de récidive (en vert) et avec isodoses (65 Gy en rouge et 45 Gy en vert))

PATIENT n°4 : rechutes inguinales bilatérales qui ont évolué après curage inguinal bilatéral

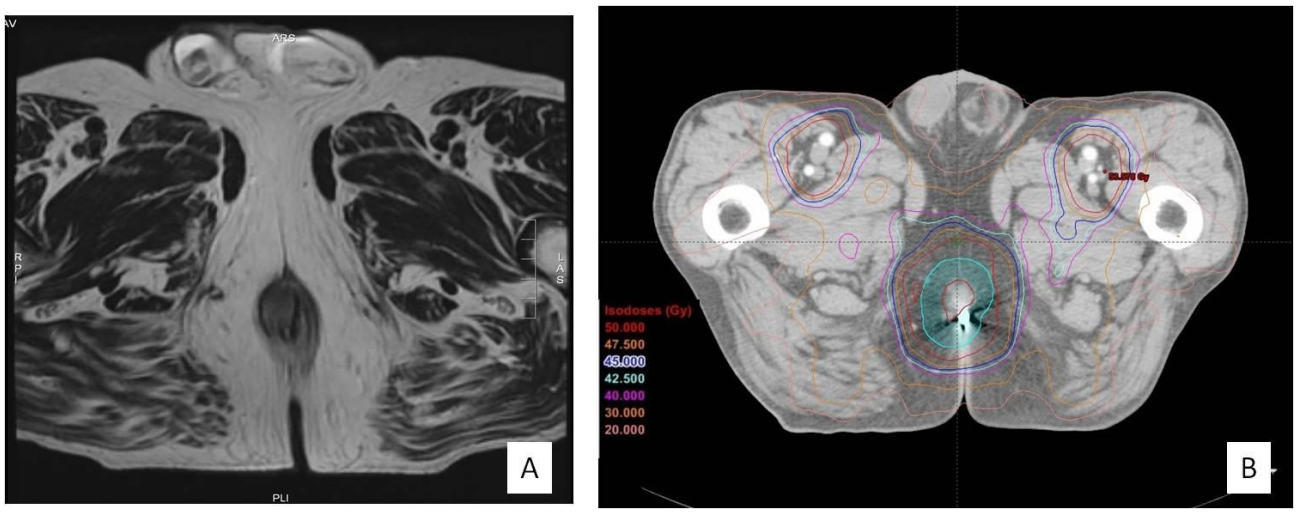


Figure 10: Patient n°4 (coupes transversales A: IRM au diagnostic séquence T2; B: scanner dosimétrique avec les isodoses de traitement (GTV T en rouge ; CTV T en turquoise ; isodose 50 Gy en rouge et isodose 45 Gy en bleu foncé)

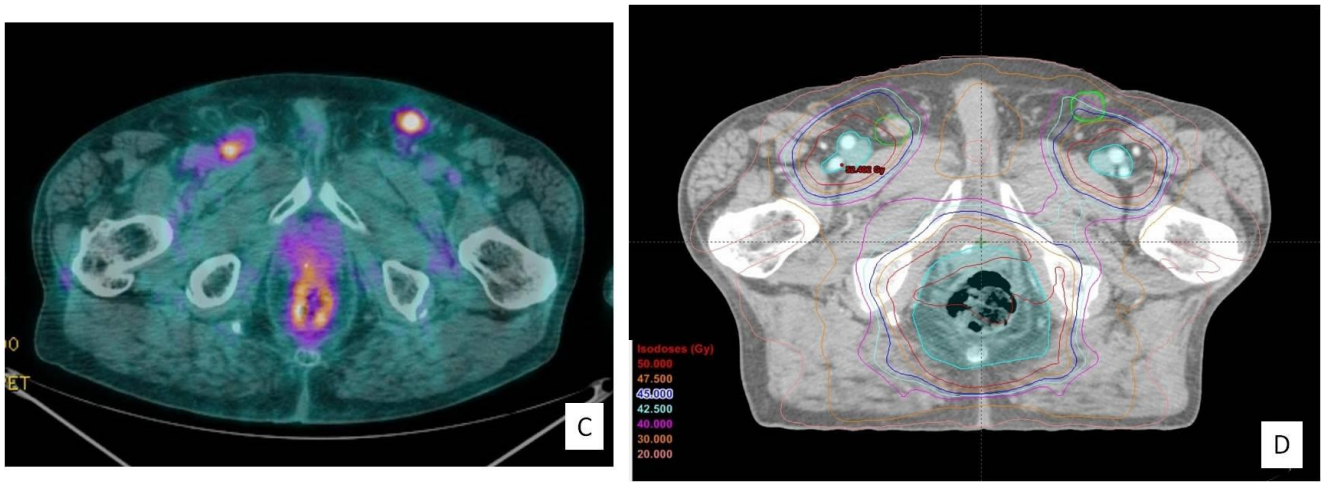


Figure 11: Premières rechutes inguinales du patient n°4 (coupes transversales C : TEP de la récidive locale et inguinale bilatérale; D : scanner de dosimétrie avec la localisation des récidives inguinales bilatérales (en vert), les CTV1 T et N sont en turquoise, l'isodose 50 Gy est en rouge et l'isodose 45 Gy en bleu foncé)

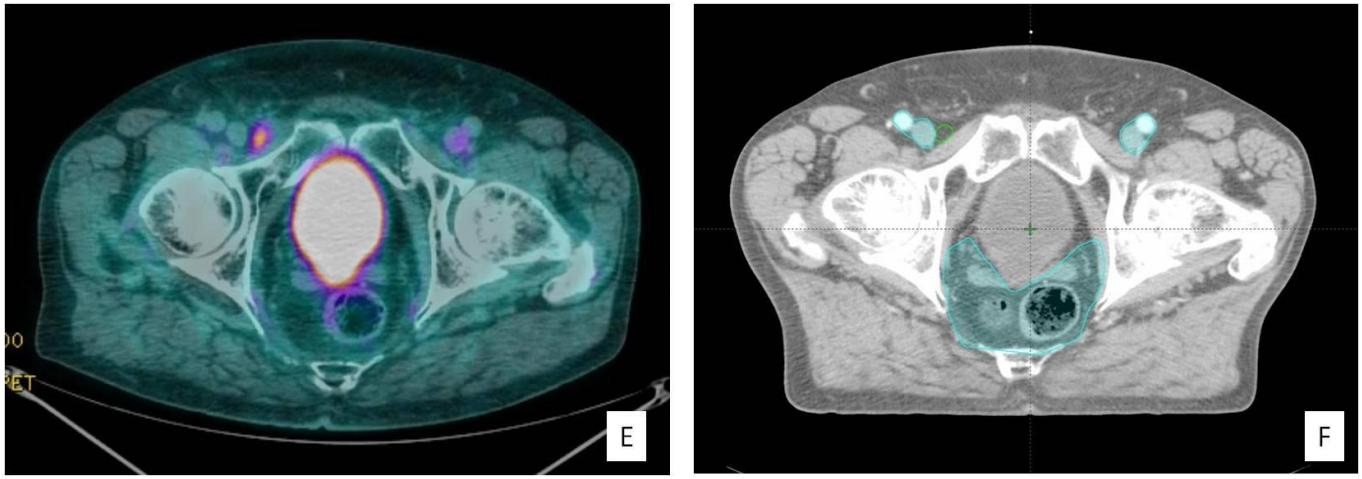


Figure 12: premières rechutes inguinales du patient n°4 (autres coupes transversales E: TEP de la récidive; F: scanner de centrage avec localisation d'une récidive inguinale droite (en vert) par rapport au CTV1 (en turquoise))

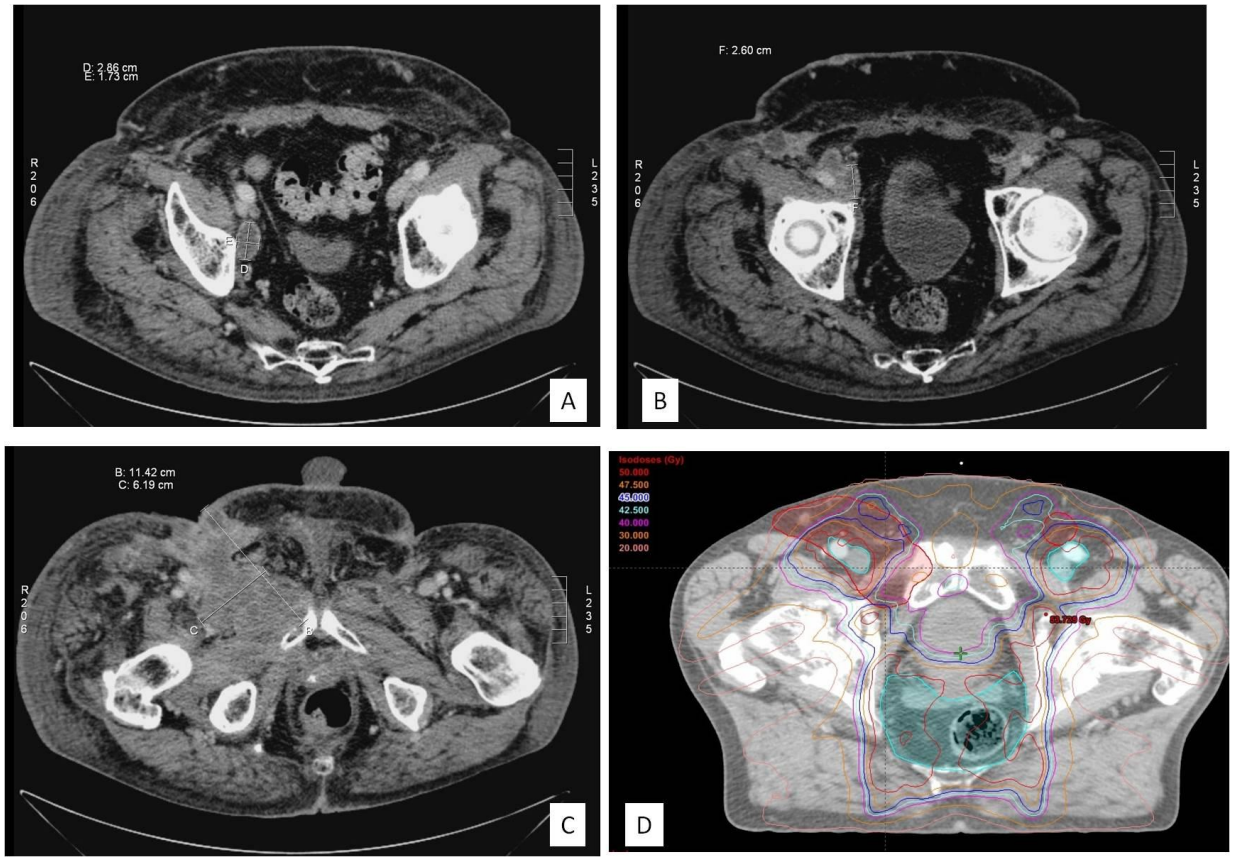


Figure 13: Deuxième rechute régionale du patient n°4 (coupes transversales de TDM mettant en évidence une rechute obturatrice droite (A), iliaque externe droite (B) et la volumineuse rechute inguinale droite en coulée (C) ; D : localisation de la rechute (en rouge) par rapport à la dosimétrie initiale)

PATIENT n°6 : rechute iliaque primitive qui débute en iliaque interne gauche

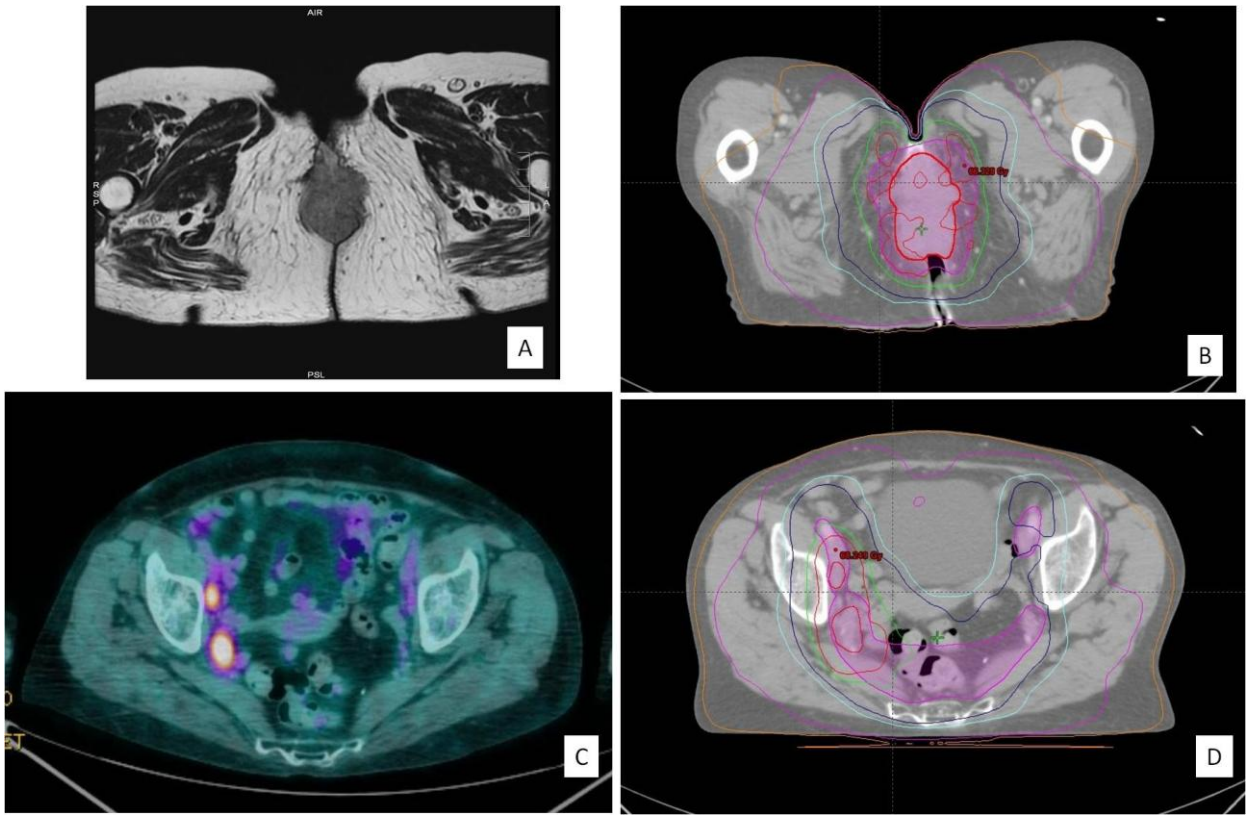


Figure 14: Patient N°6 (coupes transversales A: IRM au diagnostic séquence FRFSE; B: Dosimétrie de la tumeur primitive (GTV T en rouge, CTV T en rose, isodose 65 Gy en rouge, isodose 50 Gy en bleu foncé et isodose 45 Gy en turquoise; C: TEP N+ iliaque interne et obturateurs D au diagnostic; D: dosimétrie totale)

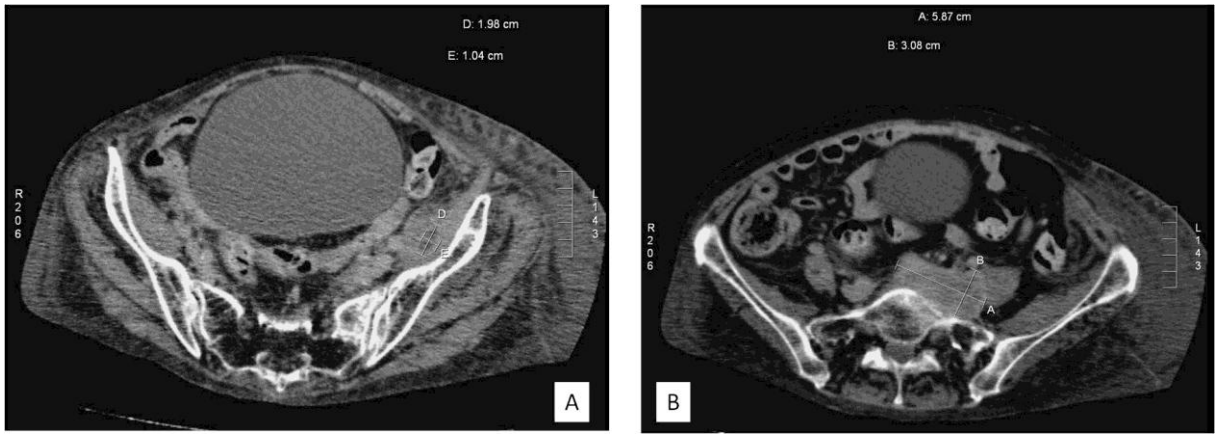


Figure 15: Patient n°6 (coupes transversales de TDM des rechutes débutant en iliaque interne (A) jusqu'en iliaque primitif (B) avec envahissement osseux vertébral de proximité)

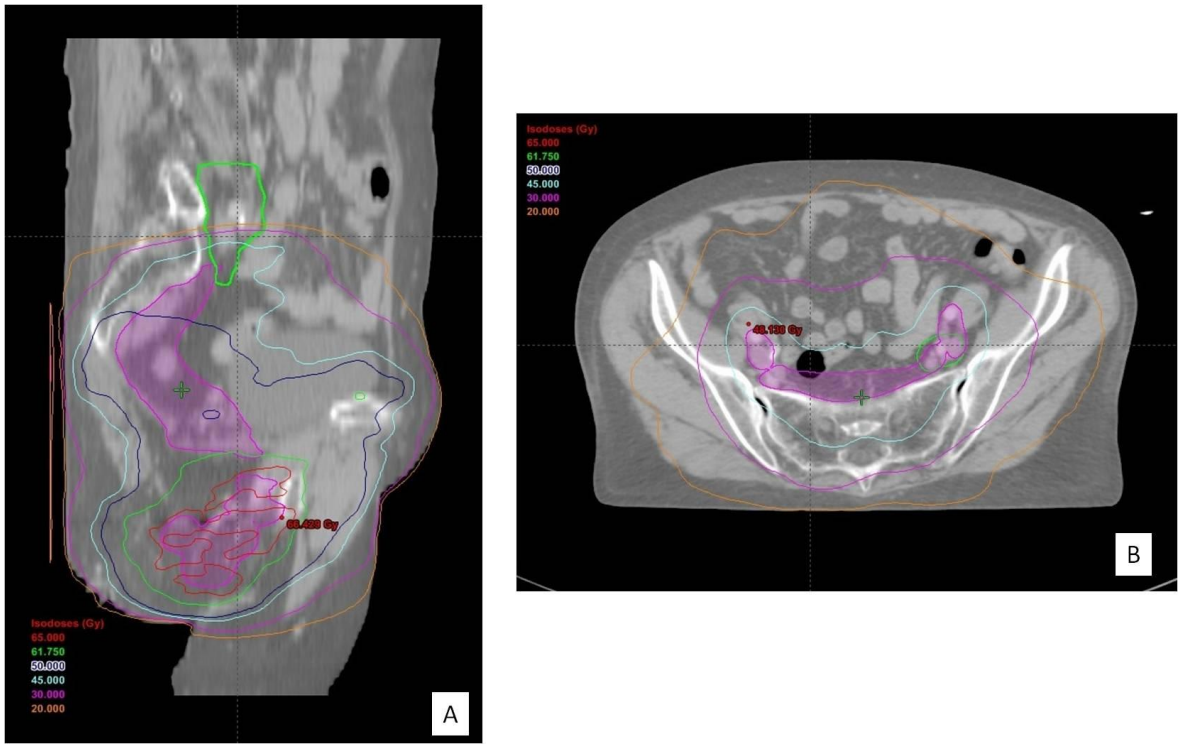


Figure 16: Patient n°6 (coupes sagittales et transversales du TDM de centrage avec la dosimétrie mettante en évidence la localisation de la rechute iliaque primitive (en vert) ; CTV en rose ; isodose 65 Gy en rouge, isodose 50 Gy en bleu foncé et isodose 45 Gy en turquoise)

PATIENT n°7 : rechute sacré

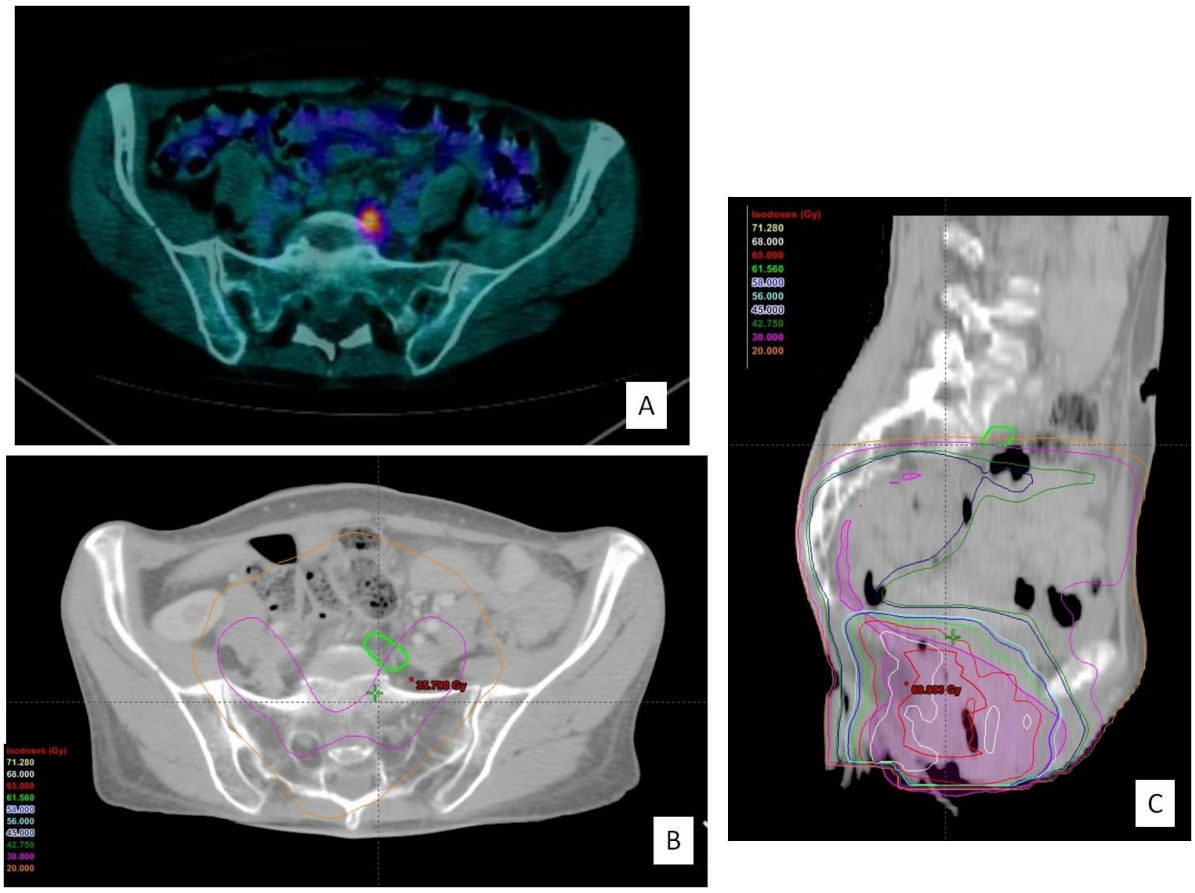


Figure 17: Patient n°7 (A: coupe transversale de la TEP de la rechute sacrée; B: coupe transversale du scanner de dosimétrie (rechute dessinée en vert et isodose 30 Gy en rose) ; C : coupe sagittale du scanner de dosimétrie (CTV en rose, isodose 65 Gy en rouge et isodose 50 Gy en bleu foncé))

C. Discussion

Au final, 36 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus dont le suivi médian est de 18,5 mois, ont été traités par RCMI au Centre Alexis Vautrin d'octobre 2009 à novembre 2011. A 2-3 mois, nous avons un taux de réponse complète de 86,1%. A 24 mois, le contrôle locorégional est de 75,1% et la survie globale de 79,9%. Le taux de rechute est de 22,2%. Grâce à la RCMI, les toxicités sont diminuées avec une majorité de toxicité hématologique et à type d'anite. Les données dosimétriques confirment que cette technique nous permet de délivrer une dose de 65 Gy avec une bonne couverture des volumes cibles et une bonne épargne des OAR. Nous comptons 8 rechutes principalement locales et régionales que nous avons détaillées et dont la localisation a été confrontée à la dosimétrie de planification.

Le contrôle locorégional reste une priorité au traitement. La RCMI étant une technique de précision dont la couverture d'irradiation dépend du choix des volumes à traiter, il est crucial que nous soyons attentifs au moment de la délinéation. La meilleure façon de définir ces volumes est d'étudier les récidives. Cependant rares sont les publications précisant la localisation des rechutes.

1. Caractéristiques individuelles tumorales et du traitement

La cohorte nancéenne présente les caractéristiques classiques de la population atteinte d'un cancer anal : le sexe ratio femme/homme est de 2,3 et l'âge médian de 64 ans.

La proportion de maladie localement avancée est relativement importante avec 47,2% de tumeurs ≥5cm et 61,1% d'atteintes ganglionnaires (N+). Ces critères sont les 2 facteurs reconnus de mauvais pronostic, de la survie et de rechute locorégionale des cancers anaux [7, 8, 54].

Les localisations ganglionnaires au diagnostic sont principalement péri-anales (33,3%) et inguinales (33,3%) mais aussi présacrées (2,8%) et iliaques (5,6%). Les progrès en imagerie diagnostique ont un rôle fondamental dans la stadification initiale, tumorale et ganglionnaire. On remarque que 80,6% de nos patients ont eu une TEP et 83,3% une IRM alors que seuls 50% ont bénéficié d'une échoendoscopie.

L'ESMO (European Society for Medical Oncology) a récemment publié un référentiel qui recommande l'IRM comme la technique de choix pour l'évaluation locorégionale de la maladie [55, 56].

La TEP est indiquée pour rechercher les envahissements ganglionnaires pelviens et inguinaux non suspectés sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne classique. Il a été démontré que la TEP avait une meilleure sensibilité pour la maladie ganglionnaire de 89% versus 62% pour la TDM et change la prise en charge thérapeutique et la prescription de radiothérapie de façon significative [57]. Plusieurs études [57-61] mettent en évidence une modification de stadification avec le plus souvent une sur-stadification de la maladie, d'environ 17% (14 à 23%) menant à une modification thérapeutique (dans 3,7 à 19% des cas). La TEP a également été démontrée comme étant un élément prédictif de la survie après radio-chimiothérapie [57].

Un grand nombre de patients était inclus dans le protocole ACCORD 03 [28] dans lequel la chimiothérapie de référence associait CDDP et 5-FU. Ceci explique la répartition dans notre étude, des patients traités par chimiothérapie concomitante à la radiothérapie : 50% ont reçu du 5-FU/CDDP et 50% du 5-FU/MMC. Nous notons que la majorité des interruptions de la chimiothérapie a lieu sous 5-FU/MMC. Ceci est probablement lié à la toxicité plus importante de la mitomycine. L'essai de phase III ACT II [25] comparant la radio-chimiothérapie par 5-FU/MMC versus 5-FU/CDDP, retrouvait en effet une hémato-toxicité de grade 3-4 moindre dans le bras à base de CDDP (13,4% versus 24,7%, p<0,001). Nous observons aussi que la majorité des rechutes de notre étude ont reçu du CDDP/5-FU. Cependant cela reste une constatation sans valeur statistique, l'étude des facteurs pronostiques ne pouvant être réalisée dans notre travail en raison du trop faible effectif en termes d'évènement et de patients inclus : 8 rechutes chez 36 patients. Les essais randomisés de phase III RTOG 9811 [24] et ACT II [25] n'avaient pas montré de différence en termes de réponse complète entre les 2 types de chimiothérapie.

Les doses d'irradiation correspondent à de hautes doses comme le proposait le protocole ACCORD 03 [28] et sont utilisées assez classiquement dans notre service. Une dose de 45 Gy est délivrée sur le pelvis ainsi qu'un complément de 19,8 Gy ou 20 Gy (en fractions de 1,8 Gy ou 2 Gy respectivement) pour 80,5% des patients au niveau local et pour 75% des patients qui ont un complément ganglionnaire, soit une dose médiane totale de 65 Gy. Nous pouvons comparer nos résultats concernant l'irradiation, aux 2 dernières études rétrospectives dont le traitement consiste en une RCMI. L'équipe de Montpellier rapporte dans une publication récente (2012) [40] son expérience avec le plus gros effectif connu (N=72) et l'étude de Bazan et al. [44] compare la radiothérapie conventionnelle à la RCMI réalisée à Stanford (N=29 dans le bras RCMI). Les doses délivrées à Stanford étaient moindres, de 45 à 59,4 Gy avec boost, soit une dose médiane de 54 Gy, et variables à Montpellier selon la prescription du médecin, de 60 à 65 Gy, soit une dose médiane de 63 Gy. Nous observons dans notre étude 22,2% (n=8) d'interruptions pendant la radiothérapie versus 20% à Montpellier et 34,5% à Stanford. L'étalement total dans notre cohorte est de 58 jours alors qu'il est de 50 jours à Montpellier et 40 jours à Stanford. Notre délai médian entre l'irradiation pelvienne et celle du complément N est de 9 jours et pour le complément

T de 13 jours. L'équipe de Montpellier ne laissait pas d'interruption entre les 2 temps de traitement.

Nous observons donc que l'étalement (durée de traitement total) et le gap (délai entre la fin de la radiothérapie pelvienne et le début de l'irradiation des compléments) sont plus longs dans notre étude. Or ces 2 critères sont des facteurs de mauvais pronostic. En effet des études ont montré qu'une durée de traitement prolongée pouvait diminuer le contrôle local [54, 62]. Une analyse des données poolées des essais du RTOG 8704 et 9811 a montré par une analyse univariée l'association entre la survie sans colostomie et l'étalement [63]. Dans le cancer du col de l'utérus, par exemple, des données suggèrent une perte de contrôle local de 1% par jour si l'étalement dépasse 52 jours. De la même manière, un gap court est crucial pour le contrôle local [64]. Les auteurs d'ACT II [25], un des essais randomisés sur le cancer anal avec le plus gros effectif, ont suggéré que leurs bons taux de réponse complète (95%) et de survie sans récidive (75% à 3 ans) pouvaient être dus à l'absence d'interruption dans la planification du traitement.

2. Évaluation des survies et de la toxicité

Le tableau 19 rapporte les données de toutes les publications de 2005 à 2012 dont le traitement du cancer anal était la RCMI. Nous avons ainsi pu comparer nos données à celles déjà publiées.

L'effectif de notre étude n'est pas très important mais est de taille comparable aux autres études. Seul Montpellier [40] présente un effectif double du nôtre. Notre suivi médian est plutôt faible (18,5 mois) étant donné que les rechutes locorégionales surviennent généralement dans les 2 ans. Cependant nous constatons que dans notre étude, le délai médian d'apparition de la première rechute est de 7 mois (3-10 mois) après la fin du traitement, laissant penser que sur cette période de suivi la majorité des rechutes s'est déjà manifestée.

En termes de survie, nous obtenons des résultats globalement plus faibles que toutes les autres études. En particulier, la survie globale à 2 ans (79,9%) est inférieure à la survie des patients traités par radiothérapie conventionnelle avec chimiothérapie concomitante (bras MMC/5-FU) de l'essai du RTOG 9811 (91%) [24, 49]. Ces résultats peuvent être en partie expliqués par le fait que notre population présente des critères de plus mauvais pronostic concernant la distribution des stades (30,6% stade IIIA, 27,8% stade IIIB et 5,6% stade IV). Les publications de Milano et al. [45], Salma et al. [42], Bazan et al. [44] et du RTOG 0529 [49] présentent une plus grande proportion de stade II. Quant aux résultats de Kachnic et al. [41], ils sont bons alors que la répartition des stades est à peu près similaire à la nôtre. Si nous comparons nos résultats à ceux de l'équipe de Montpellier[40] , nos chiffres de contrôle locorégional, de survie sans colostomie et de survie sans maladie sont quasi

équivalents (77%, 85%, 70% respectivement à Montpellier versus 75,1%, 81% et 71,7% pour notre étude). Par contre, ils obtiennent une survie globale de 89% à 2 ans (vs 79,9% pour notre série).

Le profil de toxicité est semblable à celui des autres études : 5,6% de toxicités gastro-intestinales de grade 3-4, 19,4% cutanées et 13,9% hématologiques. Nous confirmons les résultats établis par l'essai de phase II du RTOG 0529 [49] dont le but était d'évaluer les résultats cliniques de la RCMI en comparaison à ceux du RTOG 9811, essai qui utilisait la radiothérapie conventionnelle : la RCMI est mieux tolérée avec une meilleure épargne des OAR.

3. Analyse des rechutes

Aucun des essais randomisés ne rapporte d'information concernant le site des rechutes locorégionales du cancer de l'anus. Il n'existe à notre connaissance que 2 études rétrospectives qui précisent la localisation anatomique des rechutes et leur situation par rapport aux champs de traitement. Toutes deux rassemblent un nombre important de patients traités par radiothérapie conventionnelle : 167 patients traités au M.D. Anderson Cancer Center à Houston dans l'article de P. Das et al [52], et 180 patients traités au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) à New York pour J.L. Wright et al [53].

Les essais randomisés utilisant la radiothérapie conventionnelle [20, 21, 23, 24], ont un taux de rechute locorégionale d'environ 30% et une survie sans maladie de 50 à 70%. Le taux de rechute dans la publication de J.L. Wright et al. [53] est de 23% à 3 ans et pour P.Das et al. [52] de 14%. Dans notre étude, le taux est de 22,2% (N=36).

Parmi les 8 rechutes, 62,5% (n=5) ont une tumeur ≥5cm et 87,5% (n=7) ont un envahissement ganglionnaire. Nous notons aussi que tous les patients qui rechutent précocement ≤6 mois, sont de stade initial N3 et l'un d'eux est métastatique au diagnostic (M1). Chez les 4 récidives ganglionnaires, 75% (n=3) sont N3 et une est métastatique. Ces résultats corroborent le fait que les stades T et N sont des facteurs de mauvais pronostic.

Tableau 19: Synthèse de l'ensemble des études concernant la RCMI dans le cancer du canal anal

(Les études de Pepek et al. et Bazan et al. ont 2 bras : RTC vs RCMI, nous avons exposé les résultats du bras RCMI sauf pour la répartition des stades ; l'étude RTOG 9811 a 2 bras MMC vs CDDP, nous avons présenté le bras MMC)

	RCMI								RTC
Auteur	Milano[45]	Salama[42]	Pepek[43]	Kachnic[41]	RTOG 0529[49]	Bazan[44]	Vieillot[40]	CAV	RTOG 9811[24, 49]
Année de publication	2005	2007	2010	2010	2011	2011	2012		bras MMC
Cohorte	N=17	N=53	N=29(/45)	N=43	N=52	N=29(/46)	N=72	N=36	N=324(/644)
stade I	0	7,6	(13)	16	0	7	5	5,6	48
stade II	64,7	58,5	(36)	37	54	59	20	30,6	17
stade IIIA	5,9	15,1	(31)	42	25	24	70	30,6	7
stade IIIB	29,4	18,9			21	10	0	27,8	
stade IV	0	0	(13)	5	0	0	5	5,6	24
Irradiation	2 temps	2 temps	2 temps	1 temps	1 temps	2 temps	2 temps	2 temps	RTC
Suivi médian (mois)	20,3	14,5	19	24	23,2	32	24	18,5	30,1
Interruptions du ttt (%)	NR	41,5	NR	40	NR	34,5	20	22,2	61
Toxicité aigüe GI grade 3-4 (%)	0	15,1	10	7	22	7	10	5,6	36
Toxicité aigüe cutanée grade 3-4 (%)	0	37,7	0	10	20	21	42	19,4	47
Toxicité aigüe hématologique grade 3-4 (%)	53	58,5	24	60	NR	21	27	13,9	61
Survie globale (%)	91 (2ans)	93,4 (1,5ans)	100 (2ans)	94 (2ans)	88 (2ans)	88 (3ans)	89 (2ans)	79,9 (2ans)	91 (2ans)
Contrôle loco-régional (%)	82 (2ans)	83,9 (1,5ans)	95 (2ans)	95 (2ans)	NR	92 (3ans)	77 (2ans)	75,1 (2ans)	NR
Survie sans colostomie (%)	82 (2ans)	83,8 (1,5ans)	91 (2ans)	90 (2ans)	86 (2ans)	91 (3ans)	85 (2ans)	81 (2ans)	83 (2ans)
Survie sans maladie (%)	65 (2ans)	NR	NR	NR	77 (2ans)	84 (3ans)	70 (2ans)	71,7 (2ans)	76 (2ans)

Nous distinguons 50% (n=4) des rechutes avec une composante locale, 50% avec une composante régionale et 37,5% récidivent à distance. Ces chiffres confirment les données de la littérature. Les rechutes sont majoritairement locales : 78% (n=35/45 rechutes locorégionales) pour J.L. Wright et al. et 75% (n=18/24 rechutes locorégionales) pour P. Das et al. Seules 50% des rechutes locales sont rattrapées.

Or ces rechutes locales sont le plus souvent situées dans le champ d'irradiation et ont reçu la dose totale de 65 Gy sur tout leur volume. La problématique de la dose maximale possible au niveau anal se pose donc dans le contexte d'une tumeur très radiosensible, tout en considérant la proximité d'organes à risque et d'organes fonctionnels tels que le sphincter anal qu'il est important de préserver. Peu d'études se sont intéressées aux conséquences de la dose sur le sphincter anal en termes notamment de continence anale, dans un profil de qualité de vie [65]. Ainsi les protocoles d'escalade de doses peuvent avoir leurs limites. Une solution pourrait être d'étudier l'utilisation du boost intégré déjà utilisé par de nombreuses équipes, qui permet de délivrer une dose équivalente plus importante tout en ayant moins de problèmes de toxicités aigües. De plus, accélérer le traitement est intéressant sur le plan radiobiologique pour ce type histologique de tumeur où la repopulation cellulaire est rapide.

Le taux de rechutes régionales est aussi haut. Nos résultats concordent avec ceux de J.L. Wright et al., la localisation inguinale semble la plus commune : ils en retrouvent 40% (n=8/20 rechutes régionales) et nous en avons 50% (n=2/4 rechutes régionales). Alors que P. Das et al. ne mettent en évidence qu'une seule rechute inguinale pour 5 rechutes pelviennes (iliaques, sacrés) et 18 rechutes locales. L'argument qu'avait apporté J.L. Wright pour expliquer cette différence de proportion des rechutes inguinales était la dose délivrée à leur niveau. P. Das et al. délivraient 30,6 Gy si les aires inguinales n'étaient pas envahies et 55 Gy si elles l'étaient, tandis que J.L. Wright et al. ne donnaient qu'une dose maximale de 45 Gy. Cet argument ne semble pas suffisant car nous avons administré 45 Gy en cas d'absence de ganglions suspects et 65 Gy dans le cas contraire. Par ailleurs, nous observons comme J.L. Wright et al. et P. Das et al. que la moitié des rechutes inguinales ont des ganglions cliniquement envahis initialement. Ces rechutes sont très superficielles. J.L. Wright avait souligné la nécessité de marge généreuse autour des vaisseaux fémoraux de manière à ce que le volume cible (le CTV) soit sous la peau, signifiant que les marges de 7mm autour des vaisseaux définies dans les atlas ne suffisaient pas dans cette région.

Nos résultats confirment la nécessité de s'assurer au niveau inguinal de marges supérieures à 7 mm autour des vaisseaux fémoraux car les récidives se situent toujours dans un périmètre d'un maximum de 2,5 cm autour des vaisseaux. Par ailleurs, nous avons un cas de rechute en périphérie de ganglions envahis initialement, au niveau de laquelle une dose convenable de 65 Gy a été délivrée. Ceci nous amène à nous interroger sur les doses réellement délivrées en regard de la peau avec des photons de haute énergie 10 ou 25 MV, nous laissant éventuellement suggérer le besoin de mettre en place un bolus sur cette

région s'il existe déjà des ganglions suspects plutôt superficiels. Enfin, se pose la question comme au niveau local, de la juste valeur de dose à visée curative.

J.L. Wright et al. mettent en évidence 4 rechutes iliaques communes dont 1 est en limite de champ, 2 en dehors de champ, 1 dans le champ. Au niveau présacré, il note 3 rechutes présacrées toutes dans le champ dont le bord supérieur est en L5-S1 jusqu'à 30,6 Gy puis S3 jusqu'à 45 Gy. P. Das observe 5 rechutes pelviennes, présacrées et/ou iliaques, survenant toujours quand le bord supérieur est situé en-dessous de la jonction sacro-iliaque. Trois des rechutes sont au-dessus du champ et 1 en limite. Le bord supérieur du champ à 30,6 Gy était défini avant 1999 au dessous de la jonction sacro-iliaque puis après 1999 en L5-S1. Dans notre étude, toutes les rechutes iliaques primitives et sacrées sont situées en dehors du CTV dont le bord supérieur est sous S1 et auraient été couvertes par la dose prescrite si les limites supérieures du CTV avaient été en L5-S1. La plupart de nos PTV (66,7%) sont situés au-dessus de S1 car lors de la mise en route de la technique de RCMI pour le canal anal, nous avons reproduit la même logique que lorsque nous faisions de la radiothérapie 2D où la limite supérieure du champ était en S1. De ce fait, en comptant la marge de sécurité entre CTV et PTV, nos CTV se situent en-dessous de S1. P. Das avait conclu qu'en plaçant le bord supérieur du champ en L5-S1, on pouvait potentiellement diminuer les rechutes pelviennes.

L'inclusion des aires iliaques communes dans le CTV est controversée et la pratique est variable. Le RTOG [50] définit le CTV par le mésorectum associé aux aires péri-rectales, sacrées, inguinales, iliaques externes et internes mais pas obligatoirement iliaques communes. Nous pouvons citer des essais utilisant l'IMRT : Milano et al. [45] excluent les ganglions présacrés, Menkarios et al. [39] ne les incluent que s'il s'agit de maladie localement avancée et Salama et al. [42] incluent les ganglions iliaques communs. En effet les rechutes dans ces régions ne sont pas rares et sont souvent associées à des stades avancés T et N.

J.L. Wrigth soulignait également que les rechutes iliaques externes et internes étaient en général au contact direct des vaisseaux. Ce que nous confirmons avec un de nos cas de rechute. Le débat d'une marge uniforme autour des vaisseaux sanguins pelviens est posé depuis l'utilisation de la RCMI.

Taylor et al. [66] ont tenté de définir une marge qui engloberait le maximum de ganglions mais le minimum de tissus sains en distinguant plusieurs groupes avec des marges allant de 5mm à 20mm. Chez 20 patientes atteintes d'un cancer gynécologique, ils réalisent une IRM avec injection de particules d'oxyde de fer qui va permettre de constituer une cartographie de toutes les régions de drainage lymphatique pelviennes de manière à les inclure dans le CTV. Leur analyse a abouti à des recommandations de délinéation du CTV : la délinéation doit être de façon uniforme à 7 mm des vaisseaux sanguins pelviens, incluant tous les ganglions visibles et excluant muscle et os. Le bord latéral doit longer le muscle du psoas et le rebord pelvien. Le bord médial de l'aire iliaque externe rejoint l'aire iliaque

interne en se poursuivant parallèlement au mur pelvien, incluant la région obturatrice. Ceci crée une bande d'environ 18 mm de large. De manière à inclure les ganglions latéraux iliaques externes, les contours doivent s'étendre en avant et latéralement de l'artère iliaque externe le long du muscle ilio-psoas avec une marge de 10 mm. Enfin pour couvrir la région présacrée, on rejoint les volumes bilatéraux par une bande de 10 mm en avant du sacrum.

De la même manière, H.A. Shih et al. [67] ont tenté de cartographier la maladie ganglionnaire dans le cancer de la prostate localement avancé chez 18 patients avec une atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement qui avaient au total 69 ganglions identifiés sur une IRM avec injection de nanoparticules lymphotropes. Ils définissent un volume avec une expansion de 20 mm autour des vaisseaux iliaques communs distaux et iliaques externes et internes proximaux, qui engloberait 94,5% des ganglions pelviens à risque.

Au final des experts se sont réunis dans deux groupes du RTOG et de l'AGITG de manière à écrire des recommandations et un atlas de délinéation des volumes pour la RCMI du cancer anal. Le dernier atlas de l'AGITG publié récemment (2012) [51] est particulièrement complet tant sur les volumes cibles que sur les OAR. Il inclut dans le CTV le mésorectum, l'espace présacré remontant jusqu'en L5-S1, les aires iliaques internes, obturatrices et iliaques externes, la fosse ischio-rectale, les aires inguinales et définit précisément chaque région.

L'analyse des rechutes dans notre étude nous permet d'insister sur plusieurs points de délinéation déjà plus ou moins connus :

- Importance de la délinéation des aires obturatrices
- Nécessité d'assurer une marge minimale de 7 mm autour des vaisseaux pelviens et plus large en avant des vaisseaux fémoraux jusqu'en regard de la peau notamment s'il existe un envahissement inguinal au diagnostic
- Placer le bord supérieur du CTV en L5-S1 de manière à irradier jusqu'en iliaque primitif en particulier pour les patients avec une maladie localement avancée (T3-4 ou N2-3).
- Vérifier sur le scanner de centrage la présence de ganglions pelviens suspects qui impliquerait un complément de dose.

On peut s'interroger sur la nécessité de placer un bolus dans la région inguinale en cas d'adénopathies superficielles déjà présentes au diagnostic.

4. Limites et apports de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective. Le suivi médian de nos patients est plus faible que celui de la plupart des études publiées mais paraît suffisant pour l'analyse des rechutes. L'effectif est petit pour exploiter les données de rechutes qui sont par conséquent peu nombreuses. Cependant le cancer anal est une pathologie rare. Et après analyse de l'ensemble des récidives, notre échantillon est plutôt représentatif de la population générale atteinte de cancer anal. La distribution importante de stades localement avancés de notre cohorte nous permet de caractériser un panel intéressant de récidives locorégionales. En revanche, elle nous amène à obtenir des résultats de survie parfois plus faibles que ceux indiqués dans la plupart des publications. Toutefois les survies ne sont pas plus basses que celles obtenues dans les essais avec la radiothérapie conventionnelle.

En effet la transition de la radiothérapie conventionnelle à la RCMI doit être faite avec précaution. Malgré les bénéfices prouvés de la RCMI, il y a un risque d'augmenter les rechutes locorégionales si les aires à risque délinéées sont sous-estimées. Le choix des groupes ganglionnaires appropriés peut se baser sur des données provenant de séries chirurgicales. Certaines avancées médicales récentes telles que la TEP et l'étude des ganglions sentinelles, peuvent également nous mettre à disposition des informations intéressantes. Mais il paraît essentiel de collecter les données sur les sites de rechutes locorégionales de tous les patients traités par RCMI. De telles études existent dans d'autres sites en particulier pour les cancers de la tête et du cou [68, 69] ou du rectum [70]. L'analyse des rechutes a permis de retirer des conclusions concernant la délinéation des volumes cibles.

CONCLUSION

Notre étude a permis de démontrer la faisabilité et la bonne implémentation de la technique de RCMI pour le traitement du cancer de l'anus, en termes de résultats dosimétriques et cliniques. Cependant, l'analyse des rechutes locorégionales nous a révélé des faiblesses dans l'étape de délinéation des volumes cibles. Notre propre expérience et les différentes publications d'atlas nous ont permis de modifier la façon de délinéer au fil du temps. Nous retenons principalement la nécessité de marge d'au moins 7 mm autour des vaisseaux pelviens avec un élargissement du volume en avant des vaisseaux iliaques externes et inguinaux jusqu'en superficie, la définition de la limite supérieure du CTV en L5-S1 en particulier pour les stades T3-T4 ou N2-3, l'inclusion de la région obturatrice mais aussi de la fosse ischio-rectale. En effet, même si les récidives sont rares au niveau de cette dernière région, l'inclure n'entraîne pas de toxicité majeure et participe peut-être à éviter certaines rechutes périnéales ou cutanées. Ces différents critères peuvent être nuancés en fonction du terrain et de la toxicité consécutive au traitement mais il est important de tenir compte du stade de la maladie qui est un facteur pronostique reconnu. Cette étape de délinéation est fondamentale dans le traitement par RCMI où la distribution de dose est précise avec de forts gradients de dose.

Malheureusement l'ensemble de ces constatations émanent de l'analyse de seulement 8 rechutes au décours de notre étude et d'avis d'experts qui ont établi des atlas. Une approche plus scientifique consisterait en la réalisation d'une cartographie des rechutes locorégionales sur un plus grand nombre de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus traités par RCMI et récidivant, dans le cadre d'une étude multicentrique française.

Toutefois les rechutes locales constituent un problème difficile à résoudre. En effet, elles se situent le plus souvent dans le champ d'irradiation et ont reçu la dose maximale prescrite, soit 65 Gy. Du point de vue de la radiothérapie, l'escalade de dose a montré ses limites concernant la toxicité cutanée et au niveau du sphincter anal. Quant à l'utilisation d'un boost intégré, cela pourrait être une solution intéressante. Enfin, toujours dans la même optique de contrôle locorégional, de nouveaux protocoles vont probablement voir le jour avec l'utilisation de thérapies ciblées associées à la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010.* CA Cancer J Clin. **60**(5): p. 277-300.
2. Johnson, L.G., et al., *Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000.* Cancer, 2004. **101**(2): p. 281-8.
3. Daling, J.R., et al., *Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer.* Cancer, 2004. **101**(2): p. 270-80.
4. Ryan, D.P., C.C. Compton, and R.J. Mayer, *Carcinoma of the anal canal.* N Engl J Med, 2000. **342**(11): p. 792-800.
5. Salmon, R.J., et al., *Treatment of epidermoid anal canal cancer.* Am J Surg, 1984. **147**(1): p. 43-8.
6. 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.
7. Ajani, J.A., et al., *US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy.* J Clin Oncol, 2009. **27**(7): p. 1116-21.
8. Ajani, J.A., et al., *Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11).* Cancer. **116**(17): p. 4007-13.
9. Eschwege, F., et al., *Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation.* Radiother Oncol, 1985. **3**(2): p. 145-50.
10. 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.
11. Pintor, M.P., J.M. Northover, and R.J. Nicholls, *Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984.* Br J Surg, 1989. **76**(8): p. 806-10.
12. Boman, B.M., et al., *Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases.* Cancer, 1984. **54**(1): p. 114-25.
13. Frost, D.B., et al., *Epidermoid cancer of the anorectum.* Cancer, 1984. **53**(6): p. 1285-93.
14. Greenall, M.J., et al., *Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal.* Surg Gynecol Obstet, 1985. **161**(6): p. 509-17.
15. Nigro, N.D., V.K. Vaitkevicius, and B. Considine, Jr., *Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report.* Dis Colon Rectum, 1974. **17**(3): p. 354-6.
16. Nigro, N.D., et al., *Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal.* Cancer, 1983. **51**(10): p. 1826-9.
17. Leichman, L., et al., *Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy.* Am J Med, 1985. **78**(2): p. 211-5.
18. Allal, A., et al., *Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**(1): p. 59-66.
19. Cummings, B.J., et al., *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. **21**(5): p. 1115-25.
20. Bartelink, H., et al., *Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment*

of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol, 1997. **15**(5): p. 2040-9.

21. *Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research.* Lancet, 1996. **348**(9034): p. 1049-54.
22. Northover, J., et al., *Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I).* Br J Cancer. **102**(7): p. 1123-8.
23. Flam, M., et al., *Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study.* J Clin Oncol, 1996. **14**(9): p. 2527-39.
24. Ajani, J.A., 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): p. 1914-21.
25. James, R., *A randomised trial of chemoradiation using mitomycin of cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5-FU in squamous cell carcinoma of the anus.* J Clin Oncol, 2009. **27 (june 20 suppl)**.
26. Matzinger, O., et al., *Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014).* Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2782-91.
27. Crehange, G., et al., *Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma.* Dis Colon Rectum, 2007. **50**(1): p. 43-9.
28. 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.
29. Ferrigno, R., et al., *Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(4): p. 1136-42.
30. Huang, K., et al., *Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal.* World J Gastroenterol, 2007. **13**(6): p. 895-900.
31. Pepek, J.M., C.G. Willett, and B.G. Czito, *Radiation therapy advances for treatment of anal cancer.* J Natl Compr Canc Netw. **8**(1): p. 123-9.
32. Konski, A., et al., *Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(1): p. 114-8.
33. Zampino, M.G., et al., *K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment?* Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **65**(1): p. 197-9.
34. Lukan, N., et al., *Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status.* Oncology, 2009. **77**(5): p. 293-9.
35. Pfister, D.G., et al., *Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm.* J Clin Oncol, 2006. **24**(7): p. 1072-8.

36. Salama, J.K., et al., *Intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies.* Curr Treat Options Oncol, 2004. **5**(2): p. 97-108.
37. Peiffert, D., et al., *[Intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma].* Cancer Radiother. **15**(6-7): p. 549-54.
38. Chen, Y.J., et al., *Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 274-81.
39. Menkarios, C., et al., *Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans.* Radiat Oncol, 2007. **2**: p. 41.
40. Vieillot, S., et al., *IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center.* Radiat Oncol. **7**: p. 45.
41. Kachnic, L.A., et al., *Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **82**(1): p. 153-8.
42. Salama, J.K., et al., *Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience.* J Clin Oncol, 2007. **25**(29): p. 4581-6.
43. Pepek, J.M., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **78**(5): p. 1413-9.
44. Bazan, J.G., et al., *Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal.* Cancer. **117**(15): p. 3342-51.
45. Milano, M.T., et al., *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 354-61.
46. Mell, L.K., et al., *Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(5): p. 1356-65.
47. Brixey, C.J., et al., *Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(5): p. 1388-96.
48. Mell, L.K., et al., *Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(5): p. 1431-7.
49. Kachnic L.A., e.a., *Two-year outcomes of RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal.* J Clin Oncol, 2011. **29**(4_suppl).
50. Myerson, R.J., et al., *Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(3): p. 824-30.
51. Ng, M., et al., *Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **83**(5): p. 1455-62.

52. Das, P., et al., *Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(3): p. 794-800.
53. 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.
54. Roohipour, R., et al., *Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome.* Dis Colon Rectum, 2008. **51**(2): p. 147-53.
55. Parikh, J., et al., *Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up.* Eur Radiol. **21**(4): p. 776-85.
56. Koh, D.M., et al., *Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation.* Br J Radiol, 2008. **81**(962): p. 91-8.
57. Winton, E., et al., *The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer.* Br J Cancer, 2009. **100**(5): p. 693-700.
58. Sveistrup, J., et al., *Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **83**(1): p. 134-41.
59. Krengli, M., et al., *FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma.* Radiat Oncol. **5**: p. 10.
60. Nguyen, B.T., et al., *Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer.* Radiother Oncol, 2008. **87**(3): p. 376-82.
61. Cotter, S.E., et al., *FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(3): p. 720-5.
62. Graf, R., et al., *Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy.* Oncology, 2003. **65**(1): p. 14-22.
63. Ben-Josef E, e.a., *The impact of overall treatment time on survival and local control in anal cancer patients: a pooled data analysis of RTOG trails 8704 and 9811.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75(3 suppl)**(Proc ASTRO S5).
64. Janssen, S., et al., *Anal cancer treated with radio-chemotherapy: correlation between length of treatment interruption and outcome.* Int J Colorectal Dis, 2009. **24**(12): p. 1421-8.
65. Tournier-Rangeard, L., et al., *Radiochemotherapy of locally advanced anal canal carcinoma: prospective assessment of early impact on the quality of life (randomized trial ACCORD 03).* Radiother Oncol, 2008. **87**(3): p. 391-7.
66. Taylor, A., et al., *Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(5): p. 1604-12.
67. Shih, H.A., et al., *Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(4): p. 1262-9.
68. Eisbruch, A., et al., *Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 28-42.
69. Cannon, D.M. and N.Y. Lee, *Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(3): p. 660-5.
70. Roels, S., et al., *Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 1129-42.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est de plus en plus utilisée dans le traitement par radio-chimiothérapie du cancer anal en raison d'une diminution des toxicités. Le contrôle locorégional reste une priorité. La prévention des rechutes locorégionales requiert une attention particulière dans le choix des volumes cibles de traitement. La meilleure façon de définir ces volumes est d'étudier les récidives.

Matériel et méthode : Trente six patients atteints d'un carcinome épidermoïde anal ont été traités par RCMI au Centre Alexis Vautrin d'octobre 2009 à novembre 2011. Nous avons dressé le bilan de notre expérience concernant la réponse au traitement, les toxicités et la couverture dosimétrique. Nous avons surtout analysé les rechutes en étudiant leur localisation sur le plan anatomique par rapport aux volumes délinéés, aux isodoses planifiées et aux doses théoriques reçues à leur niveau.

Résultats : Le suivi médian est de 18,5 mois. A 24 mois, la survie globale, la survie sans maladie, la survie sans colostomie et le contrôle locorégional sont respectivement de 79,9%, 71,7%, 81% et 75,1%. Les toxicités aiguës cutanées de grade 3-4 sont de 19,4% et celles hématologiques de 13,9%. Nous décrivons 8 rechutes dont 3 locales, 2 régionales, 2 locorégionales et à distance, et 1 à distance. Les récidives régionales sont inguinales, iliaque primitive et sacrée. Nous observons qu'elles sont souvent hors champ ou en limite du fait de la délinéation : des limites supérieures du CTV trop basses et une marge autour des vaisseaux insuffisante. Les récidives locales sont dans les champs et ont déjà reçu une dose conséquente.

Conclusion : Bien que des atlas de délinéation aient été définis par des experts, l'étude des rechutes nous renseigne précisément sur les volumes cibles. Cette précision est fondamentale pour la RCMI, technique où les gradients de dose sont importants.

TITRE EN ANGLAIS:

Intensity-modulated radiation therapy for anal squamous cell carcinoma patients in the "Centre Alexis Vautrin": Retrospective analysis of locoregional failures.

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE- ANNÉE 2012

Mots clés: Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), cancer anal, carcinome épidermoïde, rechutes locorégionales, délinéation.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex