

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre 6 Cancer du canal anal

Date de cette version :
12/11/2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente

n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



RESPONSABLE DU CHAPITRE : Dr L. MOUREAU-ZABOTTO, Département de Radiothérapie, Unicancer Institut Paoli Calmettes, 232 boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.

GROUPE DE TRAVAIL : Dr L. ABRAMOWITZ (Bichat APHP, Paris), **Pr C. BORG** (CHU, Besançon), **Dr E. FRANCOIS** (Unicancer Antoine Lacassagne, Nice), **Dr D. GOERE** (Unicancer Gustave Roussy, Villejuif), **Dr F. HUGUET** (Tenon APHP, Paris), **Dr V. VENDRELY** (CHU, Bordeaux), **Pr D. PEIFFERT** (Unicancer Alexis Vautrin, Nancy), **Pr L. SIPROUDHIS** (CHU, Rennes).

RELECTURE : Pr O. BOUCHE (CHU, Reims), **Pr M. DUCREUX** (Unicancer Gustave Roussy, Villejuif), **Dr P LAPLAIGE** (Clinique, Blois), **Pr A. LIEVRE** (CHU Rennes), **Pr P. MAINGON** (Pitié Salpêtrière APHP, Paris), **Dr P. MARIANI** (Unicancer Curie, Paris), **Pr G. NOEL** (Unicancer Paul Strauss, Strasbourg)

Comment citer ce chapitre : Moureau-Zabotto L., Abramowitz L., Borg C., Francois E., Goere D., Huguet F., Vendrely V., Peiffert D., Siproudhis L., «Cancer du canal anal ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 11-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>

6.1. INTRODUCTION

6.1.1. Epidémiologie

Le canal anal est la partie terminale du tube digestif, mesurant 3 à 4 cm et située entre le rectum et la peau de la marge de l'anus. Les tumeurs de la marge anale sont classées avec les tumeurs cutanées (OMS).

Les cancers du canal anal sont rares, prédominant chez la femme (sex ratio de 0,4 à 4,4 en France). Deux tiers des patients ont plus de 65 ans. Ils représentent 2,5 % des cancers digestifs [1], et 6 % des cancers ano-rectaux ([2]) ([1]). Leur incidence augmente ([3]), probablement en raison de la multiplication des partenaires sexuels qui entraîne une réduction de la clairance naturelle de l'HPV. L'HPV 16 est présent dans 89 % des cancers de l'anus ([4,5]). Cette augmentation est particulièrement observée chez des hommes de la quarantaine infectés par le VIH ([6,7]).

Les cancers épidermoïdes du canal anal représentent 95% des cas de cancers du canal anal. Seuls 5% sont métastatiques au diagnostic ([8]) ([6]).

Pour les deux sexes, les facteurs de risques sont les infections liées à l'HPV ([4,5]), la séropositivité HIV ([9]) [7], l'immunosuppression ([10]) [8]), le tabagisme, les rapports passifs anaux, la multiplication des partenaires sexuels ([9,11]) et l'âge ([10,12]).

Le traitement vise à guérir le patient et à obtenir le meilleur contrôle local possible en conservant un sphincter fonctionnel.

Ces dernières années se sont développés les traitements conservant le sphincter utilisant la radiothérapie et l'association à une chimiothérapie concomitante pour les grosses tumeurs.

L'examen clinique comporte les touchers pelviens (rectal et vaginal le cas échéant), avec schéma annoté (examen sous AG si nécessaire), une évaluation de la fonction sphinctérienne et une étude du périnée. Une anoscopie-rectoscopie avec biopsies sont indispensables. La recherche d'adénopathies inguinales et sus claviculaires est systématique, par examen clinique, complétée par une échographie en cas de doute.

6.1.2. Diagnostic histologique

Il distingue les carcinomes épidermoïdes des autres formes. Les différents types histologiques sont décrits dans la classification de la World Health Organisation (WHO) ([13]) ([11]) :

- Carcinomes épidermoïdes :
 - à grandes cellules kératinisant
 - non kératinisant (transitionnel)
 - basaloïde.
- Adénocarcinomes :
 - de type rectal – glandes anales
 - sur fistule ano-rectale.
- Carcinomes à petites cellules
- Carcinomes indifférenciés
- Autres tumeurs (sarcomes, lymphomes, mélanomes...).

6.1.3. Facteurs pronostiques

Leur connaissance permet de mieux préciser la place des différents traitements dans la stratégie pluridisciplinaire. Les principaux facteurs pronostiques défavorables sont le sexe masculin ([14-19]), l'envahissement ganglionnaire ([12,15,18,19]), la taille tumorale supérieure à 5 centimètres ([14,16,17]), le caractère ulcéré de la tumeur ([13,15])... Plusieurs études ont montré que l'expression de l'oncogène p16 était associée à la présence d'HPV dans ces carcinomes. La surexpression de p16 présente également un intérêt pronostique. L'absence de détection d'un génotype HPV ou l'absence d'expression de p16 est un facteur de mauvais pronostic ([20-22]). En dehors de l'envahissement ganglionnaire et de la taille, il semble important de préciser que les autres facteurs cités ici ne sont pas utilisés en pratique pour la décision thérapeutique. Par ailleurs, le suivi de guidelines améliore les résultats en terme de survie globale ([23]).

6.1.4. Stadification

Elle est pré-thérapeutique, le traitement initial étant généralement conservateur. L'ancienne classification de l'UICC de 1967, qui reposait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire, a été abandonnée.

REFERENCE :

Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 7ème édition (2011) ([24]) :

Tumeur primitive

T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm)

T3 : tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.

Adénopathies régionales (N)

Nx : ganglions non évalués

N0 : pas de localisation secondaire ganglionnaire

N1 : ganglions péri-rectaux

N2 : ganglions iliaque interne et/ou inguinal unilatéraux

N3 : ganglions péri-rectaux et inguinaux et/ou iliaques internes bilatéraux et/ou inguinaux bilatéraux.

Métastases à distance (M)

MX : non évaluées

M0 : pas de localisation secondaire à distance de la tumeur primitive

M1 : métastases à distance

6.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEURIQUES

6.2.1. Diagnostic

REFERENCES :

- Examen clinique : toucher rectal incluant l'inspection de la marge anale et si besoin toucher vaginal, palpation des aires ganglionnaires inguinales
- Rectoscopie avec biopsie de la tumeur à la pince et analyse anatomo-pathologique de la tumeur anale. La biopsie large et/ou la chirurgie de cytoréduction tumorale sont déconseillées en raison du risque de lésions sphinctériennes qu'elles comportent.

6.2.2. Bilan d'extension locorégional

- **Objectifs** : décrire les sites d'extension tumorale, afin d'adapter le traitement aux facteurs pronostiques et de limiter les volumes irradiés.

REFERENCES :

- **IRM ano-rectale** : examen de choix pour évaluer l'extension loco-régionale et ganglionnaire, avec des données en terme de sensibilité proches de celles de la TEP, notamment depuis l'acquisition des séquences de perfusion/diffusion ([25][26]). Cet examen est toutefois opérateur dépendant.
- **Scanner thoracique, abdominal et pelvien**, avec injection de produit de contraste, incluant la totalité des aires inguinales.
- **Imagerie métabolique par TEP au 18 FDG** : recommandée pour rechercher des ganglions pelviens ou inguinaux non suspectés par l'imagerie classique en particulier pour les tumeurs T2 à T4N0 et pour les tumeurs N+ quel que soit le T ([26-29]), avec une meilleure sensibilité que celle du scanner (89-98% vs 58-76%). Cependant, les récentes données de la littérature montrent des performances beaucoup plus modérées en particulier en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire qui est théoriquement la grande force de la TEP. En effet, deux séries ont analysé les résultats à partir de ganglions prélevés ([30][31]). Les faux positifs pour ce critère étaient de 25 et 57% avec un risque accru de faux positif chez les patients VIH+, peut-être avant l'ère des anti-protéases. Globalement les performances de l'IRM sans séquence de diffusion semblent inférieures au TEP TDM ([32][33]) mais ce n'est probablement plus le cas pour les IRM modernes, utilisant des séquences de perfusion/diffusion.

L'ensemble de ces éléments d'imagerie est désormais supérieur à l'échographie endo-rectale ou écho-endoscopie en ce qui concerne l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire. Cependant, l'écho-endoscopie peut s'avérer supérieure à l'IRM pour l'évaluation des petites tumeurs superficielles restant à la surface du canal anal ([34]).

Dans le cas particulier de toute petites tumeurs T1N0 de la marge anale et / ou du canal anal, il faudra avant toute prise de décision, réaliser un bilan paraclinique comprenant IRM rectale et TEP-scanner, afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire.

- Frottis cervico-vaginal de dépistage : systématique avant toute irradiation pelvienne chez les femmes est systématique
- Sérologie VIH doit être systématiquement réalisée.

OPTIONS :

- Echographie endo-rectale ou écho-endoscopie peut être réalisée pour :
 - préciser l'épaisseur maximale de la tumeur et l'envahissement des couches
 - rechercher des adénopathies péri-rectales et du promontoire recto-sigmoïdien

- exprimer l'extension locale selon le tableau ci-dessous us-TN :
 - usT1 : atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
 - usT2 : atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
 - usT3 : atteinte du sphincter externe
 - usT4 : atteinte d'un organe pelvien de voisinage
 - usN0 : pas d'adénopathie suspecte
 - usN+ : Adénopathie péri-rectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre.

La classification échographique a un intérêt pronostique supérieure à celle de l'UICC pour prédire le risque de rechute ([36]).

- Dosage initial des SCC sériques comme test diagnostique et comme valeur pronostique est controversé ([35]).

6.3. METHODES THERAPEURIQUES

Les objectifs sont mesurés par la survie. La survie sans colostomie est également un élément important. L'appréciation du contrôle local et régional ainsi que la fonction sphinctérienne font partie des objectifs secondaires d'évaluation.

Le traitement repose sur la radiothérapie, le plus souvent associée à une chimiothérapie concomitante surtout dans les formes localement avancées. La chirurgie doit être discutée essentiellement devant les formes étendues pour la prise en charge de la tumeur primitive, en cas d'échec de la radiothérapie ou de récurrence locale et dans le traitement des adénopathies satellites résiduelles.

6.3.1. La radiothérapie

La technique de radiothérapie recommandée à l'heure actuelle est une technique de **radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité** avec ou sans arc-thérapie dynamique, et ce afin d'être la plus conformationnelle possible sur le volume cible en évitant au maximum les organes à risque avoisinants ([2,36-38]. Elle nécessite **une étude scannographique dosimétrique, avec injection de produit de contraste** pour identifier les aires ganglionnaires, réalisée en position de traitement (dans la majorité des cas en décubitus dorsal) avec un repérage de la marge anale. Elle est réalisée vessie pleine afin de limiter l'irradiation digestive. Le volume cible anatomo-clinique comporte la tumeur primitive, le canal anal, le mésorectum inférieur pour les tumeurs T1. La délimitation des volumes cibles s'appuiera non seulement sur les données du scanner de simulation, mais également sur les données du reste du bilan d'extension réalisé notamment **l'IRM et le TEP-scanner** si possible en réalisant **une fusion d'images**.

Elle est administrée le plus souvent en **2 séquences** séparées par un intervalle dont il est démontré qu'il doit être le plus court possible ([39]). **Le premier temps** d'irradiation doit délivrer sur le pelvis une dose comprise entre **36 et 45 Gy** en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine). La dose de 36 Gy semble suffisante pour stériliser une maladie infraclinique ganglionnaire ([40]).

La **deuxième séquence** délivre une irradiation réduite sur la tumeur comprise en équivalent de dose biologique entre **15 et 25 Gy**. Elle peut être **apportée soit par radiothérapie externe soit par curiethérapie interstitielle**. Dans deux études rétrospectives le contrôle local s'est avéré meilleur lorsque les patients recevaient un complément d'irradiation en curiethérapie ([41]).

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de délivrer le traitement en un temps en utilisant une technique avec complément de dose intégré (Simultaneous Integrated Boost), mais ce schéma reste une option ([42]).

Une autre option thérapeutique peut être proposée. Elle consiste à délivrer une radiothérapie externe pelvienne avec une dose de 36 Gy en 4 semaines puis une deuxième séquence de 23,4 Gy en 17 jours après un intervalle libre de 16 jours([43]).

Pour les tumeurs localement plus avancées, les volumes d'irradiations doivent inclure les aires ganglionnaires iliaques internes, externes, pré-sacrées et inguinales ([44]). L'irradiation des ganglions iliaques primitifs peut se discuter pour des tumeurs N3. Les fosses ischio-rectales doivent être incluses pour les tumeurs T4 et/ou N2-N3 (Accord d'experts). Les volumes d'irradiations ainsi que les recommandations de dose à délivrer aux organes à risques sont décrites dans une récente publications de la SFRO ([45]).

6.3.2. La chimiothérapie concomitante

La chimiothérapie comporte du **5-fluorouracile (5FU)** à la dose de 1000 mg/m² par jour de J1 à J4, et de la **mitomycine C** à la dose de 10 mg/m² à J1 la première et cinquième semaine de traitement le premier jour du traitement ([14-19,46,47]).

La substitution du 5FU par la **capécitabine** a été validée par plusieurs études et peut être une option ([48]).

L'alternative proposant la substitution de la mitomycine C par le cisplatine n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport l'association 5 FU–mitomycine C ([46]).

Les anti-EGFR associés à la radiothérapie restent en cours d'évaluation (essai FFCD 0904). Le cetuximab en association a une association de radio-chimiothérapie standard s'est pour l'instant avéré délétère, avec des taux de réponse particulièrement bas même si une récente étude de phase II semble monter des résultats contradictoires et prometteurs ([49], [50]).

6.3.3. Association radiothérapie-chirurgie

Elle est indiquée devant une tumeur de grand volume, envahissant les organes de voisinage comme la prostate ou le vagin ou lorsque la conservation d'un sphincter fonctionnel n'est pas envisageable. La radio-chimiothérapie préopératoire, ou à défaut, la radiothérapie pelvienne préopératoire précède l'amputation abdomino-périnéale d'une période d'au moins 6 semaines.

6.3.4. Chimiothérapie exclusive

L'association **5FU** (600 à 1000 mg / m²) de J1 à J5 et cisplatine (80 à 100 mg / m²) en une injection sur 5 jours reste le traitement standard chez les patients métastatiques et/ou récidivants ([51]).

Les patients HIV positifs doivent être traités selon le même schéma et aux mêmes doses que les patients séronégatifs ([52,53]). Idéalement, la charge virale doit être en dessous de 10000 copies /ml et le taux de CD4 au-dessus de 200 /mm³. Un ajustement posologique peut être envisagé chez des patients très immunodéprimés ayant un lourd passé médical([54-56]).

L'association du traitement de référence **5FU-cisplatine avec un taxane**, le paclitaxel semble donner des résultats prometteurs ([57]). Sur 7 patients traités par cette combinaison de chimiothérapie, 2 patients ont présentés une réponse complète et une longue rémission respectivement de + 62 mois et de + 33 mois. Des études de cas montrent également une efficacité du paclitaxel seul, après échec d'un traitement par cisplatine et 5FU ([58,59]). Une étude évaluant l'association docetaxel (75mg/m²), cisplatine (75mg/m²) et 5FU (750mg/m² par jour pendant 5 jours) suggère également l'efficacité de ce protocole et un taux de rémissions complètes encourageant ([60]). Une étude clinique de phase 2 (FFCD et GERCOR) est en cours en France pour valider l'intérêt du docetaxel (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402842>).

L'utilisation de **thérapies ciblées** n'a pour l'instant pas fait ses preuves dans le traitement des cancers de l'an us.

6.3.5. Chirurgie

En tant que traitement curatif exclusif, elle est réservée aux **petites tumeurs T1N0 de la marge anale** qui s'apparentent plus à des tumeurs cutanées qu'à des tumeurs de l'an us. Les marges chirurgicales recommandées doivent être au minimum de 1 mm (accord d'expert) ([2,27]).Le bilan d'opérabilité de ces petites lésions doit comprendre une évaluation par échographie endocavitaire.

Dans le cas de tumeurs localement évoluées, la chirurgie de la tumeur primitive est effectuée après une association de radio-chimiothérapie (absence de réponse complète avec poursuite évolutive sous radiochimiothérapie ou récurrence locale après réponse complète à la radiochimiothérapie) et comporte une **amputation abdomino-périnéale**, avec un résultat identique quel que soit l'indication opératoire, en terme contrôle local ou de métastases à distance ([61]) ([62]) ([63]).

Une **colostomie de décharge** peut être indiquée avant de débiter la radio-chimiothérapie, en cas d'envahissement de la cloison recto-vaginale ou de risque sub-occlusif.

Le **curage inguinal** ne doit pas être réalisé de manière prophylactique, mais doit être réservé aux adénopathies résiduelles après association radio-chimiothérapie concomitante ou encore aux rechutes ganglionnaires, et ce en raison du risque de

survenue d'une lymphocèle persistante et d'un lymphoedème secondaire des membres inférieurs ([64]).

6.4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

6.4.1. Généralités

Cinq essais randomisés ont démontré la supériorité de l'association de **radio-chimiothérapie par 5FU-mitomycine C** comparée à la radiothérapie seule pour les tumeurs localement avancées avec une augmentation du contrôle local et de la survie sans colostomie ([15-19]).

La chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas permis d'améliorer le contrôle local et a même démontré qu'elle diminuait le taux de survie sans colostomie. Elle ne doit pas être utilisée en dehors d'essais thérapeutiques (grade A) ([14,15,19]).

La chimiothérapie de maintenance ou de consolidation n'a jamais amélioré le contrôle local, la survie sans maladie ou la survie globale ([16]).

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

6.4.2. Stades T1 N0 (arbre décisionnel 1)

REFERENCES :

- **Pour les carcinomes épidermoïdes de la marge anale**, l'exérèse chirurgicale en marges saines (>1mm) est le traitement de référence (accord d'expert).
- **Pour les carcinomes épidermoïdes du canal anal**, la radiothérapie exclusive constitue le traitement de première intention permettant d'obtenir la conservation du sphincter et un taux élevé de contrôle loco-régional (accord d'expert).

OPTIONS :

En cas d'exérèse chirurgicale première pour marisque hémorroïdaire, ou lésion dysplasique et de découverte fortuite à l'analyse histologique de la pièce d'exérèse, d'un carcinome infiltrant ou micro-infiltrant :

- **radiothérapie post-opératoire ne sera pas indiquée**, à condition que les marges d'exérèse soient saines, et que la taille tumorale soit inférieure à 10 mm (risque ganglionnaire <12%) (accord d'expert).

Dans ces deux cas (T1N0 de la marge anale et / ou du canal anal), il faudra avant toute prise de décision réaliser un bilan paraclinique comprenant IRM rectale et TEP scanner, afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire.

ESSAI CLINIQUE :

- **Cohorte ANABASE FFCD** : cohorte d'enregistrement des cancers de l'anus : critère : survie sans maladie à 3 ans (coordonnateurS : V Vendrely, L Quéro, L Abramowitz)

6.4.3. Stade T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3 / T4 (arbre décisionnel 2)

REFERENCES :

- **Association radio-chimiothérapie 5 FU–Mitomycine C concomitante** : indiquée qu'elle que soit le stade N1/N3, l'association radio-chimiothérapie concomitante exclusive avec une association de 5 FU–Mitomycine C reste le traitement de première intention (niveau de la recommandation : grade A).

La réponse à la radio-chimiothérapie devant être évaluée au minimum 6 à 8 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire allant jusqu'à 6 mois est souvent nécessaire avant de décider une chirurgie ([46]).

- **Amputation abdomino-périnéale (AAP) et colostomie iliaque gauche** :
 - ! chez les patients mauvais répondeurs, progressant sous radio-chimiothérapie,
 - ! en cas de maladie persistante après radio-chimiothérapie, malgré un délai d'attente suffisamment long (pouvant atteindre 6 mois) permettant de juger au mieux de l'efficacité ou de la non-efficacité de la radio-chimiothérapie (accord d'experts),
 - ! en cas de mauvais résultats sphinctériens responsables d'incontinence anale, ou en cas de fistule recto-vaginale persistante après radio-chimiothérapie.
 - ! en cas de rechute locale, après radio-chimiothérapie.
- **AAP et colostomie périnéale pseudo-continentale** : chez les patients jeunes, refusant une colostomie iliaque gauche, elle permet de conserver une certaine intégrité corporelle ([65]).

OPTIONS :

- **Radiothérapie exclusive** : option pour les tumeurs "T2 N0 faible" c'est à dire de moins de 3 cm (accord d'experts), même si pour ces lésions, l'apport de la chimiothérapie reste intéressant ([66]).
- **Chimiothérapie 5FU-cisplatine** : sur la base des résultats de l'essai ACTII, alternative à l'association 5FU-mitomycine C (grade C).
- **Substitution du 5FU par de la capecitabine** : option validée par plusieurs études ([48,67]) (grade C)
- **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)** : permet de délivrer le traitement en un temps en utilisant une technique avec complément de dose intégré (Simultaneous Integrated Boost), mais ce schéma reste une option (accord d'experts).

ESSAIS CLINIQUES :

- **FFCD 0904** : phase I-II multicentrique, prospectif de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localisés de l'anus (coordonnateurs : V Vendrely, T Aparicio)
- **Cohorte ANABASE FFCD** : cohorte d'enregistrement des cancers de l'anus : critère : survie sans maladie à 3 ans (coordonnateurs : V Vendrely, L Quéro, L Abramowitz)

6.4.4. Tumeurs métastatiques d'emblée (arbre décisionnel 3)

REFERENCES :

La référence est une chimiothérapie de première intention.

- **Chimiothérapie 5FU-cisplatine** : en première intention l'association 5FU (600 à 1000 mg / m²) de J1 à J5 et cisplatine (80 à 100 mg / m²) en une injection sur 5 jours reste le traitement standard chez les patients métastatiques et/ou récidivants ([51]).
- **Radio-chimiothérapie concomitante** :
 - ! **en cas de tumeur considérée comme métastatique en raison d'une atteinte ganglionnaire lombo-aortique**, on pourra proposer une association radio-chimiothérapie concomitante à dose curative incluant les aires ganglionnaires lombo-aortiques, plus ou moins précédée d'une chimiothérapie première (accord d'experts).
 - ! **en cas de bonne réponse thérapeutique**, on pourra discuter au cas par cas une association radio-chimiothérapie concomitante de clôture centrée sur la lésion primitive anale afin de diminuer le taux de rechute locale qui pourrait considérablement impacter la qualité de vie ultérieure (accord d'experts).

OPTIONS :

- **Chimiothérapie LV5FU2-cisplatine**
- **Colostomie de décharge** : peut parfois être indiquée afin de prendre en charge une incontinence sphinctérienne majeure.

ESSAIS CLINIQUES :

- **EPITOPES HPV 02 (GERCOR-FFCD)** : phase II multicentrique, prospectif de chimiothérapie à base de docétaxel, cisplatine et 5FU) pour canal anal métastatique ou localement avancé résistant à la radiochimiothérapie (coordonnateur : S Kim)
- **Cohorte ANABASE FFCD** : cohorte d'enregistrement des cancers de l'anus : critère : survie sans maladie à 3 ans (coordonnateurs : V Vendrely, L Quéro, L Abramowitz)

6.5. SURVEILLANCE (ARBRE DECISIONNEL 4)

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

La grande majorité des récurrences survient dans les 2 ans après le traitement et sont, dans environ 30 % des cas, susceptibles de pouvoir être rattrapées par amputation abdomino-périnéale lorsqu'il s'agit d'une récurrence locale ou loco-régionale. La fréquence des récurrences locales est dépendante du stade TNM. Elle est estimée < 20 % pour les cancers classés T1, comprise entre 10 et 30 % pour les cancers classés T2, entre 20 et 40 % pour les cancers classés T3 et T4. Le dépistage précoce de ces rechutes locales est essentiel pour pouvoir en envisager une exérèse complète à visée curative.

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

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

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

REFERENCES (accord d'experts) :

- **Examen clinique** : avec toucher pelvien, anoscopie, palpation inguinale bilatérale doit être réalisé au minimum 8 semaines après la fin de l'association radio-chimiothérapie concomitante puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans ([2,27]) ;seulement 1% des rechutes surviennent au-delà de 3 ans ([46]).
- **Biopsies doivent être proscrites** :
 - ! **en situation de réponse complète clinico-radiologique (rapport bénéfice-risque défavorable du fait du risque de nécrose tissulaire en cas de biopsie en territoire irradié), ou encore précocement en cas de persistance de lésions** lors de la première évaluation, du fait de la possibilité de régression ultérieure et des difficultés d'interprétation secondaires à l'inflammation post-thérapeutique.
 - ! Dans certains cas de tumeur initiale volumineuse, la lésion peut régresser jusqu'à 26 semaines après la fin de la radiothérapie, voire au-delà ([24,46]).
 - ! **En l'absence de progression clinique** : il est donc recommandé d'attendre six mois après la fin du traitement avec une surveillance clinique (ainsi que

radiologique) rapprochée sans pour autant réaliser de biopsie immédiate de la lésion ([2,27]).

- **En cas de suspicion de rechute locale :**

- ! **biopsie au trucut ou à l'aiguille fine** préconisée

- ! **biopsie chirurgicale à éviter** : en raison du risque élevé de dégâts sphinctériens et de troubles de la cicatrisation en territoire irradié.

- **Suivi des effets secondaires radio-induits :**

- ! Essentiel chez tout patient traité, au niveau de la **tolérance digestive, urinaire et sexuelle**.

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

- ! Ces complications doivent être évaluées selon des **échelles reproductibles (CTCAE v4.0 ou RTOG)** pour permettre une comparabilité des résultats obtenus ([68,69]).

OPTIONS :

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** : surveillance annuelle pendant les trois premières années n'est qu'une OPTION ([2,27]).

- ! Le risque loco-régional étant bien plus important que le risque de rechute métastatique, et la prise en charge précoce de la maladie métastatique n'ayant jamais amélioré la survie, la surveillance radiologique scannographique à la recherche de métastase à distance n'est pas une REFERENCE.

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

- **IRM** : surtout très précise et très utile quant à la classification avant chirurgie de rattrapage ([70]).

- **Imagerie fonctionnelle TEP FDG** : 4 à 6 mois après la fin du traitement conservateur par radio-chimiothérapie semble donner des informations utiles et pertinentes quant à l'obtention d'une rémission clinique complète, en particulier pour la détection des poursuites évolutives ganglionnaires, mais n'est pour l'instant pas recommandé de façon formelle par les recommandations internationales ([2,27]). Elle a une bonne valeur prédictive négative et sa négativité est corrélée à une meilleure survie sans récurrence.

- **Dosage du SCC** : intérêt limité dans le suivi et recommandé uniquement en cas de valeur élevée au diagnostic. Il n'est pas à l'heure actuelle recommandé de façon systématique ([2,27]).

ESSAI CLINIQUE :

Cohorte ANABASE FFCD : cohorte d'enregistrement des cancers de l'anus : critère : survie sans maladie à 3 ans (coordonnateurs : V Vendrely, L Quéro, L Abramowitz)

6.6. PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE

5FU-mitomycine C

4 jours administrées de façon concomitantes, la 1ère et la 5ème semaine de la radiothérapie.

J1 : Mitomycine C : 10 mg/m² en injection IV bolus.

J1 à J4 : 5-FU « infusionnel » : 1000 mg/m²/j en infusion IV continue (infuseur ou pompe).

Différentes variations de ce protocole sont possibles concernant :

- dose unitaire de mitomycine C (10 à 15 mg/m²)
- répétition de l'injection de mitomycine C lors de la seconde cure de chimiothérapie
- la durée de l'infusion intra-veineuse de 5-FU (4 ou 5 jours)
- posologie du 5FU (750 à 1000 mg/m²/j)

Capécitabine-mitomycine C

J1 : mitomycine C : 10 mg/m² en injection IV bolus (uniquement pour la 1ère cure de chimiothérapie).

Capécitabine chaque jour de radiothérapie en deux administrations quotidiennes de 825 mg/m² chacune.

5FU-cisplatine

5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 100 mg/m² en 1h à J2.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine :

- pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / L + 2g KCl/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures
- post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / litre + 2g KCl/litre+ 1 ampoule de gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours

LV5FU2-cisplatine

Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine :

- pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

- post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCl + 1 ampoule de gluconate de calcium à passer en 3 heures

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5% à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5% à J1.

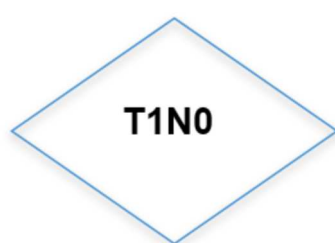
5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

6.7. ARBRES DECISIONNELS

6.7.1. Arbre décisionnel 1 (Tumeur T1N0)



REFERENCES!

- T1N0 marge anale : exérèse chirurgicale en marges saines (> 1mm)
- T1N0 canal anal : radiothérapie exclusive

OPTIONS

- T1N0 canal anal : en cas d'exérèse chirurgicale première, pas de radiothérapie post opératoire si taille tumorale < 10 mm et marges saines

ESSAI CLINIQUE

- Cohorte ANABASE FFCD

6.7.2. Arbre décisionnel 2 (Tumeur T2-T4 N0-N3)



REFERENCES!

- Association radio-chimiothérapie concomitante exclusive avec FU-Mitomycine C
- Amputation abdomino-périnéale si :
 - Mauvais répondeur / progression après radio-chimiothérapie
 - Maladie persistante 6 mois après la fin de l'association radio-chimiothérapie
 - Rechute locale après radio-chimiothérapie
 - Fistule vaginale persistant après la fin de l'association radio-chimiothérapie
 - Incontinence anale totale persistant après la fin de l'association radio-chimiothérapie
- Amputation abdomino-périnéale avec colostomie périnéale pseudo-continente pour les patients jeunes et /ou refusant une colostomie iliaque gauche

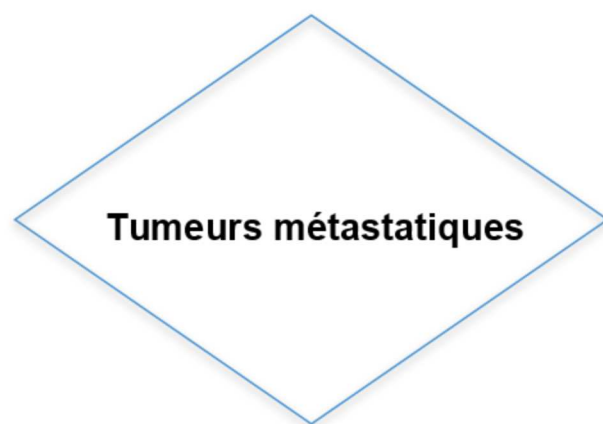
OPTIONS

- T2« faible (<3cm)»N0 : radiothérapie exclusive)
- Association FU-Cisplatine peut remplacer association FU Mitomycine C (essai ACTII)
- Substitution du 5FU par de la capecitabine

ESSAIS EN COURS

- FFCD 0904 : Phase I-II multicentrique, prospectif de radiochimiothérapie associée au panitumumab 5 FU-panitumumab associé à de la mitomycine et de la radiothérapie
- Cohorte ANABASE FFCD

6.7.3. Arbre décisionnel 3 (Tumeurs métastatiques)



REFERENCES!

- Chimiothérapie première avec FU-Cisplatine +/- Association radio-chimiothérapie de clôture à discuter au cas par cas pour améliorer contrôle local et qualité de vie
- En cas de métastases ganglionnaires lombo-aortiques exclusives : association radio-chimiothérapie concomitante incluant les aires ganglionnaires lombo-aortiques +/- chimiothérapie première

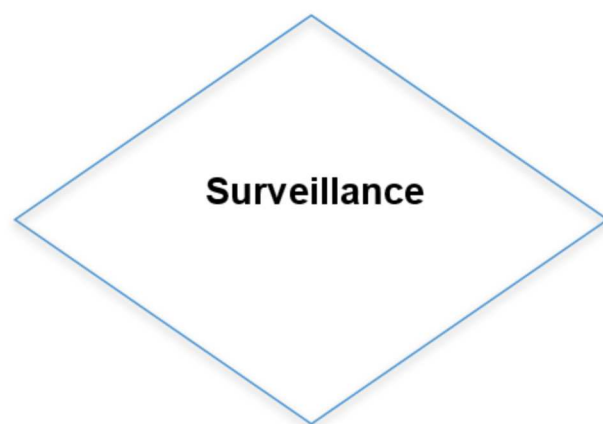
OPTIONS

- Colostomie de décharge en cas d'incontinence sphinctérienne majeure
- Chimiothérapie par LV5-FU2-cisplatine

ESSAIS EN COURS

- EPITOPES-HPV02 : phase II de chimiothérapie docétaxel, cisplatine et 5FU
- Cohorte ANABASE FFCD

6.7.4. Arbre décisionnel 4 (Surveillance)



REFERENCES!

- Examen clinique (toucher rectal, anoscopie palpation des aires inguinales bilatérales)
 - ! au minimum 8 semaines après la fin du traitement
 - ! puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans
- Les biopsies sont proscrites en cas de réponse complète clinico-radiologique
- En cas de tumeur volumineuse, et en l'absence de progression clinique il est souhaitable d'attendre au moins 6 mois avant de réaliser une biopsie d'un éventuel résidu tumoral
- Si suspicion de rechute locale : biopsie au trucut (éviter biopsie chirurgicale)

OPTIONS

- Scanner TAP annuel
- IRM avant chirurgie de rattrapage
- TEP scanner 4 à 6 mois après la fin du traitement
- Dosage des SCC sériques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
- 2 Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D: Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii10-iii20.
- 3 Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, Ehemann C, Saraiya M, Bandi P, Saslow D, Cronin KA, Watson M, Schiffman M, Henley SJ, Schymura MJ, Anderson RN, Yankey D, Edwards BK: Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201.
- 4 Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougin C, Pretet JL, Denis F: Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer* 2011;129:433-439.
- 5 Valmary-Degano S, Jacquin E, Pretet JL, Monnier F, Girardo B, Arbez-Gindre F, Joly M, Bosset JF, Kantelip B, Mougin C: Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. *Hum Pathol* 2013;44:992-1002.
- 6 Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, Mitry E, Romelaer C, Aparicio T, Sobhani I: Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:414-421.
- 7 Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Grabar S: Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;30:4360-4366.
- 8 FNCLCC: Enquête Permanente Cancer 1976-1989: survie à long terme des malades traités pour cancer. Monographie FNCLCC 1992.
- 9 Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-1510.
- 10 Penn I: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 1986;58:611-616.
- 11 Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK: Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280.
- 12 Frisch M: On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002;49:194-209.

- 13 Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R: Tumours of the anal canal. *Pathology and Genetic Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics* 2000;2:145-155.
- 14 Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, III, Thomas CR, Jr., Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-1921.
- 15 Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van GM, Pierart M: Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-2049.
- 16 Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K: 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;14:2527-2539.
- 17 Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, III, Thomas CR, Jr., Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG: Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30:4344-4351.
- 18 Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J: Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123-1128.
- 19 No Authors: Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-1054.
- 20 Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, Debus J, Sterzing F, von Knebel DM, Prigge ES, Reuschenbach M: Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol* 2014;113:331-336.
- 21 Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, Rosenberg EH, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A: HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer* 2015;112:1358-1366.
- 22 Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E, Geertsen PF, Havsteen H: Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2014;32:1812-1817.
- 23 AJCC: Anal Canal.; American Joint Committee on Cancer. New York, Springer, 2011, pp 106-109.

- 24 Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G: Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008;81:91-98.
- 25 Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A: Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v87-v92.
- 26 Otto SD, Lee L, Buhr HJ, Frericks B, Hocht S, Kroesen AJ: Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1292-1298.
- 27 National Comprehensive Cancer Network (NCCN).: Guidelines for Anal Carcinoma.; Fort Washington, 2014, p Version 2.2014.
- 28 Parikh J, Shaw A, Grant LA, Schizas AM, Datta V, Williams AB, Griffin N: Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. *Eur Radiol* 2011;21:776-785.
- 29 Trautmann TG, Zuger JH: Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005;7:309-313.
- 30 Iagaru A, Kundu R, Jadvar H, Nagle D: Evaluation by 18F-FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009;12:26-29.
- 31 Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, Castellano I, Cassoni P, Ricardi U, Munoz F, Racca P, Contu V, Beltramo G, Morino M, Mussa A: Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:73-78.
- 32 Wells IT, Fox BM: PET/CT in anal cancer - is it worth doing? *Clin Radiol* 2012;67:535-540.
- 33 Bhuvra NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong WL, Harrison MK: To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2078-2082.
- 34 Goldman S, Svensson C, Bronnergard M, Glimelius B, Wallin G: Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1993;8:98-102.
- 35 Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R, Palazzo L, Roseau G, Helbert T, Burtin P, Bouche O, Pujol B, Favre O: Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2001;33:231-236.
- 36 Haute Autorité de Santé: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer anal. Actualisation du rapport de 2006.; 2015.
- 37 Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, Willins JD, Ryan DP, Hong TS: Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153-158.
- 38 Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Safran H, Willett CG: RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination

with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27-33.

39 Weber DC, Kurtz JM, Allal AS: The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:675-680.

40 Lepinoy A, Lescut N, Puyraveau M, Caubet M, Boustani J, Lakkis Z, Fantoli M, Buffet-Miny J, Kim S, Bednarek C, Maingon P, Crehange G, Bosset JF: Evaluation of a 36 Gy elective node irradiation dose in anal cancer. *Radiother Oncol* 2015;116:197-201.

41 Moureau-Zabotto L, Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Teissier E, Cowen D, Salem N, Lemanski C, Ellis S, Resbeut M: Role of brachytherapy in the boost management of anal carcinoma with node involvement (CORS-03 study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e135-e142.

42 Deenen MJ, Dewit L, Boot H, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A: Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e201-e207.

43 Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Steen-Banasik E, Triviere N, Stuben G, Puyraveau M, Mercier M: Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Eur J Cancer* 2003;39:45-51.

44 Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, Teissier E, Gerard JP, Ronchin P, Zaccariotto A, Minsat M, Benezery K, Francois E, Salem N, Ellis S, Azria D, Champetier C, Gross E, Cowen D: Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1988-1995.

45 Peiffert D, Crehange G, Vendrely V, Baumann AS, Faivre JC, Huger S: Radiothérapie des cancer du canal anal. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S183-S188.

46 James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D: Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516-524.

47 Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, Cvitkovic F, Mirabel X, Bouche O, Luporsi E, Conroy T, Montoto-Grillot C, Mornex F, Lusinchi A, Hannoun-Levi JM, Seitz JF, Adenis A, Hennequin C, Denis B, Ducreux M: Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1941-1948.

48 Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, McDonald AC, Myint S, Samuel L, Sebag-Montefiore D: EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of

capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:119-126.

49 Levy A, Azria D, Pignon JP, Delarochefordiere A, Martel-Lafay I, Rio E, Malka D, Conroy T, Miglianico L, Becouarn Y, Malekzadeh K, Leclercq J, Juzyna B, Ezra P, Lemanski C, Deutsch E: Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol* 2015;114:415-416.

50 Garg M: Phase II trials of cetuximab plus combined modality therapy (CMT) in squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC) with and without human immunodeficiency virus (HIV) infection.; 2016.

51 Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F: [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999;86:861-865.

52 Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, Jack K, Haberl A, Weiss C, Rodel C: Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiother Oncol* 2011;98:99-104.

53 Kauh J, Koshy M, Gunthel C, Joyner MM, Landry J, Thomas CR, Jr.: Management of anal cancer in the HIV-positive population. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1634-1638.

54 Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R: The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:127-131.

55 Lim F, Glynne-Jones R: Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37:520-532.

56 National Comprehensive Cancer Network (NCCN).: Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2014.

57 Hainsworth JD, Burris HA, III, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA: Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer* 2001;92:642-649.

58 Abbas A, Nehme E, Fakih M: Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res* 2011;31:4637-4640.

59 Alcindor T: Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:717.

60 Kim S, Jary M, Mansi L, Benzidane B, Cazorla A, Demarchi M, Nguyen T, Kaliski A, Delabrousse E, Bonnetain F, Letondal P, Bosset JF, Valmary-Degano S, Borg C: DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:3045-3050.

61 Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordiere A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ: Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1495-1501.

- 62 Rouquie D, Lasser P, Castaing M, Boige V, Goere D, Pignon JP, Ducreux M, Elias D, Pocard M: Résection R0, seul facteur pronostique dans les amputations abdominopérinéales de rattrapage des cancers du canal anal (série consécutive de 95 patients). *J Chir (Paris)* 2008;145:335-340.
- 63 Lefevre JH, Corte H, Tiret E, Boccara D, Chaouat M, Touboul E, Svrcek M, Lefrancois M, Shields C, Parc Y: Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4186-4192.
- 64 Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ: Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:494-505.
- 65 Goere D, Bonnet S, Pocard M, Deutsch E, Lasser P, Elias D: Oncologic and functional results after abdominoperineal resection plus pseudocontinent perineal colostomy for epidermoid carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 2009;52:958-963.
- 66 Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS: Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol* 2012;102:62-67.
- 67 Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van TH, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A: Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111:1726-1733.
- 68 Anon: Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- 69 Anon: Cooperative Group Common Toxicity Criteria. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Philadelphia, PA.
- 70 Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'dwyer ST: Recurrent or residual pelvic bowel cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol* 2002;57:514-522.