

Anus

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **20 octobre 2017**.

1. Généralités

- Ce référentiel propose la conduite à tenir devant un carcinome épidermoïde de l'anus. Mélanomes et lymphomes sont exclus. Les adénocarcinomes seront traités comme les cancers du bas [rectum](#).
- On distingue deux cas de figure selon que la tumeur siège au niveau du **canal anal** ou de la **marge anale** cette dernière situation étant assimilable à un cancer cutané.

2. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de l'anus en RCP

- Identité du patient.
- Âge, sexe, état général OMS.
- Description de la lésion et situation (canal anal - marge anale).
- Bilan pré-thérapeutique complet
- Compte-rendu anatomo-pathologique (statut HPV)
- Taille de la tumeur et extension ganglionnaire.
- Comorbidités, notamment celles qui peuvent interférer sur la prise en charge (sérodiagnostic HIV et immunodéficience)
- Classification TNM.

3. Bilan pré-thérapeutique

- **Antécédents personnels et familiaux.**
- **Examen clinique :**
 - toucher rectal (examen sous AG si besoin)
 - palpation du périnée
 - aires ganglionnaires inguinales
 - examen gynécologique (toucher, spéculum, état cloison recto-vaginale et lésions associées du col)
 - anoscopie - rectoscopie avec biopsie (si non faite)
 - recherche HPV (col, vagin et canal anal)
 - analyse cytologique du frottis du col utérin
 - évaluation de la continence
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec exploration des régions inguinale et périnéale**
- **IRM pelvi-périnéale et inguinale**
- **Cytoponction ganglionnaire si adénopathies**
- **Bilan biologique avec sérodiagnostic HIV (autorisation)**
- **Schéma annoté avec classification TNM et photos si possible**
- **PET-CT FDG (si ≥ T2 ou N+)**

- **Bilan spécifique pour un carcinome *in situ* :** si la lésion est suspecte d'infiltration (taille, induration), envisager une nouvelle biopsie et une échographie endo-ano-rectale avant la décision d'exérèse.

- **Options :**
 - échographie endo-ano-rectale
 - examen clinique ORL
 - PET-CT FDG (T1N0M0)
 - anatomo-pathologie :
 - recherche p16 et p53
 - SCC commun basaloïde

3.1. IRM pelvi-périnéale et inguinale

- **Préparation :**
 - voie veineuse
 - options :
 - gel d'échographie en endo-rectal (environ 60 cc)
 - préparation rectale par suppositoire de DULCOLAX® 1 h avant l'examen.
- **Protocole :**
 - séquences T2 petit champ en coupes de 3 mm :
 - sagittal
 - axial oblique perpendiculaire à l'axe du canal anal (option : coro oblique, perpendiculaire au précédent si nécessité d'explorer les sphincters)
 - séquence axiale T2 grand champ : exploration des ganglions depuis les veines rénales jusqu'aux creux inguinaux inclus
 - séquence de diffusion axiale sur le même champ d'exploration
 - séquences injectées après gado, LAVA ou VIBE selon la machine de 30 secondes à 3 minutes sur axiales obliques petit champ

du T2 précédent ; option coro oblique post gado pour les sphincters si nécessaire.

- Option : échocoscopie endo-ale pour les lésions ≤ T3.

4. Classifications TNM 2017 (8ème édition)

- cTNM correspond à la classification clinique et imagerie excluant usTNM.
- usTNM est utilisé après échographie endocavitaire.
- pTNM est utilisé après examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.
- ypTNM est utilisé après examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire et traitement néo-adjuvant.

4.1. Canal anal

(AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. Editor-in-chief : Mahul B. Amin)

T - Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> , maladie de Bowen, lésion intra-épithéliale squameuse de haut grade, néoplasie intra-épithéliale du canal anal (AIN II-III)
T1	Tumeur ≤ 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 péri-rectales
N2	Adénopathies unilatérales iliaques internes et/ou inguinales
N3	Adénopathies métastatiques péri-rectales 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

4.1.1. Classification usTN

(Giovannini, 2001 ; Magdeburg, 1999 ; Otto, 2009)

- Après discussion avec des experts d'autres régions qui utilisent aussi largement cette technique nous pensons que les petites tumeurs peuvent bénéficier de ce staging. Le but est d'améliorer le classement T2 vs T3.

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

4.1.2. Stades

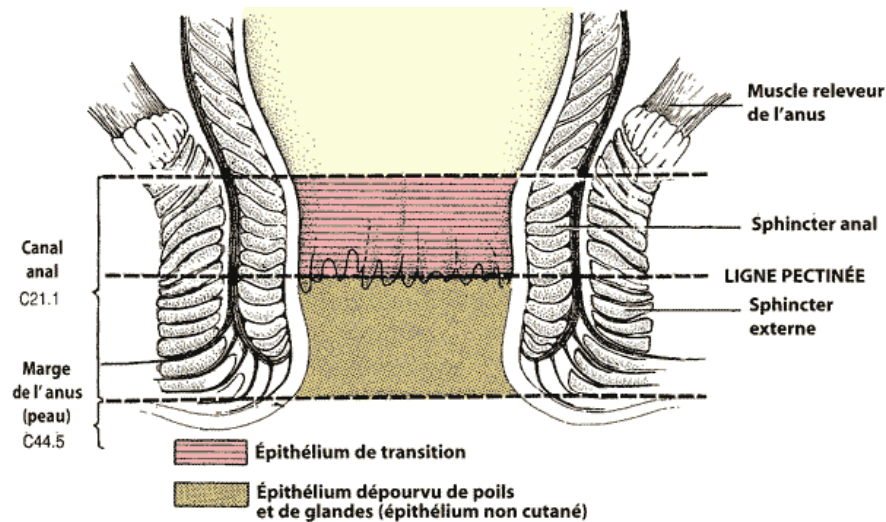
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	tout T	N2, N3	M0
IV	tout T	tout N	M1

4.2. Marge anale

T - Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 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 les structures profondes sous dermiques, par exemple : cartilage, muscle strié ou os
N - Ganglion	
Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathies régionales métastatiques (ganglions inguinaux homolatéraux)
M - Métastase à distance	
Mx	Atteinte métastatique à distance non évaluable
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance (toute adénopathie autre que celle des ganglions régionaux est considérée comme M1)

5. Schéma

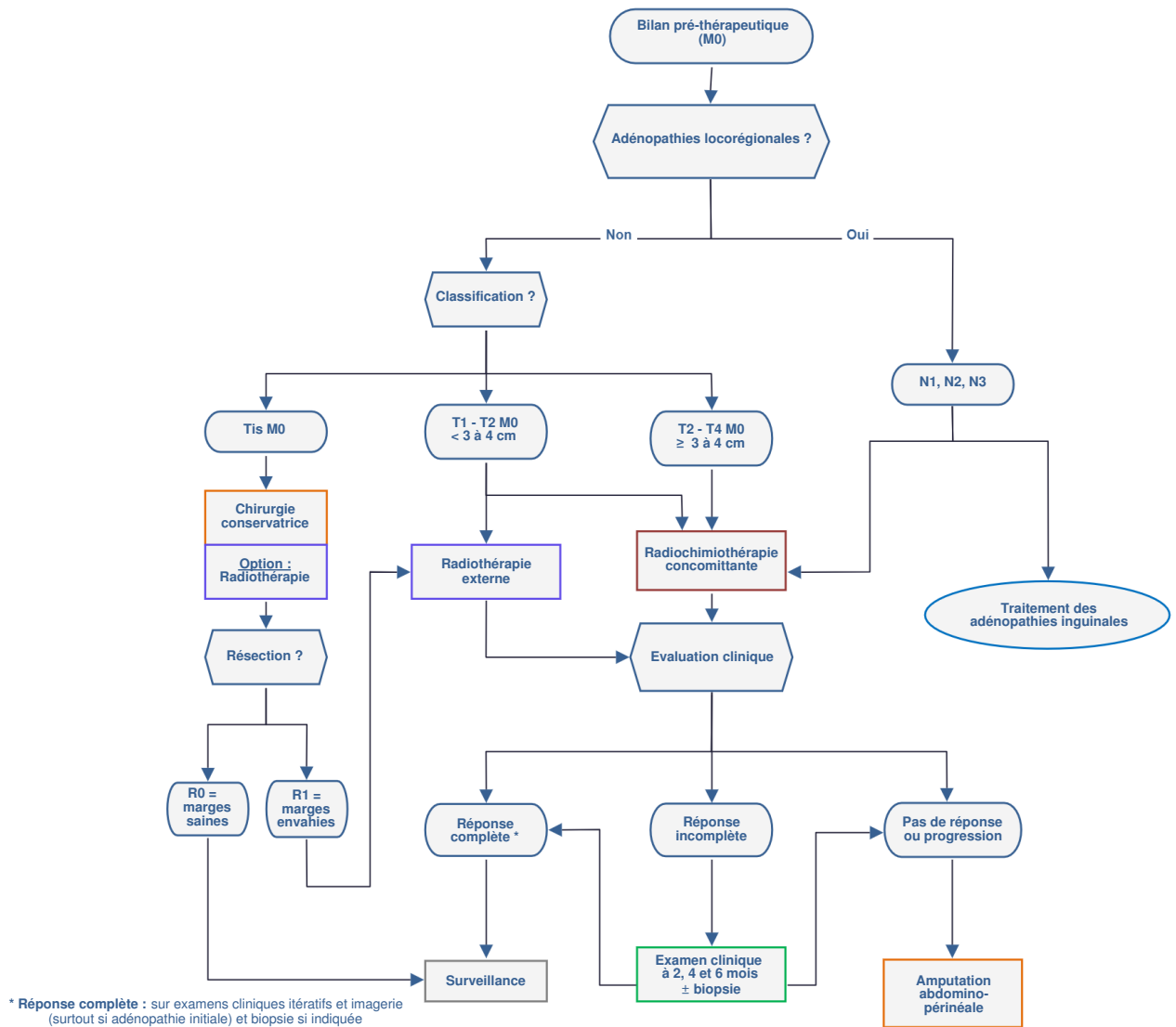


6. Carcinomes épidermoïdes du canal anal

- Les adénocarcinomes sont traités comme les adénocarcinomes du bas rectum. Les autres histologies sont à discuter au cas par cas en RCP.

6.1. Stratégie thérapeutique

(Northover, 1997)



6.2. Radiothérapie et curiethérapie

6.2.1. Rayonnement

- Photons = 6 MV à 25 MV.

6.2.2. Techniques

(Peiffert, 2016 ; HAS, 2015)

- **Radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité (IMRT)**

6.2.2.1. 1) Irradiation prophylactique ganglionnaire

- Comprenant les ganglions :
 - inguinaux
 - iliaques externes
 - iliaques internes
 - péri-rectaux
 - présacrés.

Option: ganglions iliaques communs en fonctions du bilan d'imagerie et en cas de tumeur $\geq T3$ ou ganglions positifs.
- Volume cible qui comprend la marge, le canal anal et les fosses ischio-rectales.
- Accélérateur : haute énergie RX de 6 à 25 MV.
- L'irradiation est réalisée par une technique conformationnelle et éventuellement avec modulation d'intensité.
- Si chimiothérapie concomitante, la dose délivrée est soit de 44-45 Gy, soit de 36 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy/séance - 5 séances par semaine.
- En l'absence de chimiothérapie : la dose délivrée est de 45 Gy à 50 Gy en 5 semaines.

6.2.2.2. 2) Surimpression

- Peut se faire après un repos de 1 à 3 semaines ou sans repos.
 - volume cible : tumeur primitive et ganglions envahis sauf N+ avec adénectomie R0.
 - par radiothérapie externe, par voie périnéale ou pelvienne.
 - par curiethérapie interstitielle par Ir ¹⁹² sous AG.
 - par radiochimiothérapie (option : si 1^{ère} séquence de radiochimiothérapie à faible dose de 36 Gy).

- Dans tous les cas, la dose cumulée à la tumeur ou aux ganglions considérés envahis n'est pas inférieure à 59-60 Gy.
- Pas de boost intégré en dehors d'un essai clinique.
- Curietherapie (Pommier, 2013).

6.3. Chimiothérapie

(Ajani, 2008 ; Bosset, 2003 ; Glynne-Jones, 2014 ; Glynne-Jones, 2008 ; James, 2013 ; Peiffert, 2012 ; Faivre, 1999 ; Kim, 2017)

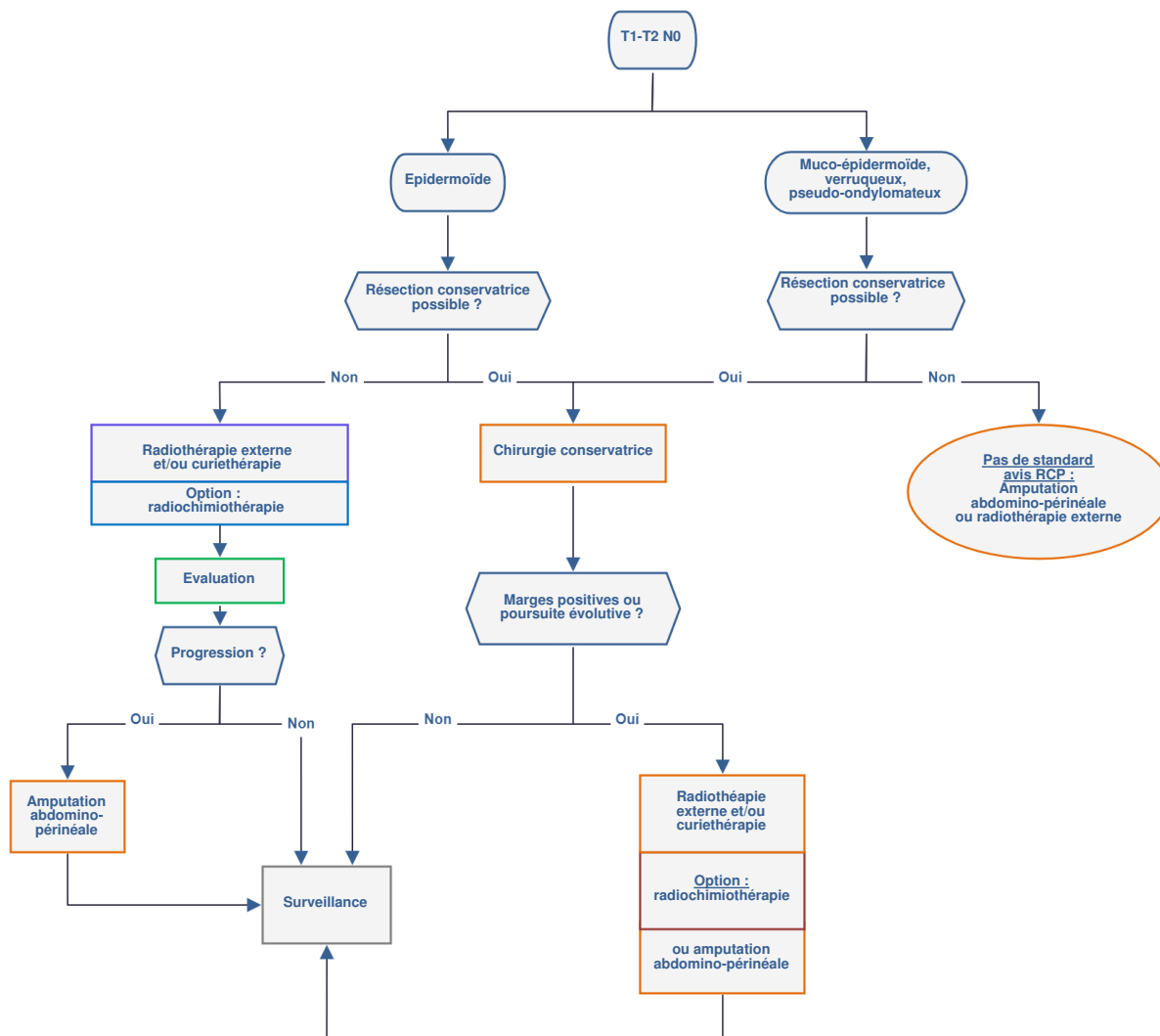
- Dans les cancers du canal anal localement avancés, **le traitement de référence** est représenté par la **radiochimiothérapie concomitante, associant 5-Fluorouracile en perfusion continue et mitomycine C**. Dans des études randomisées, ce traitement combiné permet un meilleur contrôle local en comparaison à la radiothérapie seule. La capécitabine peut remplacer le 5-Fluorouracile (essai de phase II).
- Il n'y a pas de place pour une chimiothérapie d'induction, ni adjuvante.
- En cas de **maladie métastatique**, une chimiothérapie est proposée.
- Aucun protocole n'est actuellement référencé. Les résultats les plus intéressants ont été observés avec les protocoles DCF. Une chimiothérapie à base de mitomycine-5-Fluorouracile peut être administrée si la maladie est d'emblée métastatique ou si la récurrence survient plus de 6 mois après la fin de la radiochimiothérapie, ou à base de cisplatine-5-Fluorouracile si la maladie récidive dans les 6 mois après la fin de la radiochimiothérapie.
- En cas de maladie oligométastatique, une radiochimiothérapie et/ou chirurgie encadrée par la chimiothérapie peut être proposée.
- Un essai multicentrique de confirmation de l'efficacité du DCF (Epitope-HPV02) est actuellement en cours.

6.4. Chirurgie

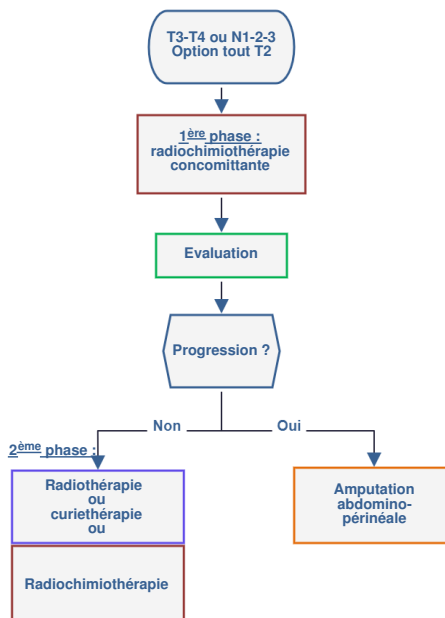
- **Chirurgie de dérivation** première dans les cancers fistulisés (exemple vagin), occlusifs ou incontinence anale invalidante...
- **Chirurgie ganglionnaire** : adénectomie avant ou après radiothérapie plus ou moins chimiothérapie (technique du ganglion sentinelle à évaluer).
- **Chirurgie de rattrapage** de type amputation abdomino-périnéale (récurrence confirmée par biopsie), élargie aux fosses ischio-rectales et aux muscles releveurs ± élargie (selon l'extension locorégionale).

7. Cancers de la marge anale

7.1. Traitement des stades T1-T2 N0



7.2. Traitement des stades T3-T4 ou N1-2-3



7.3. Radiothérapie d'une tumeur de la marge anale

7.3.1. Volume cible

- Il comprend l'ensemble de la marge anale avec une marge de sécurité autour de la tumeur visible avec ou sans les aires inguinales (Cf. canal anal).

7.3.2. Rayonnement

- Photons = 6 MV à 25 MV ou électrons.

7.3.3. Technique

- Conformationnelle ou RCMI

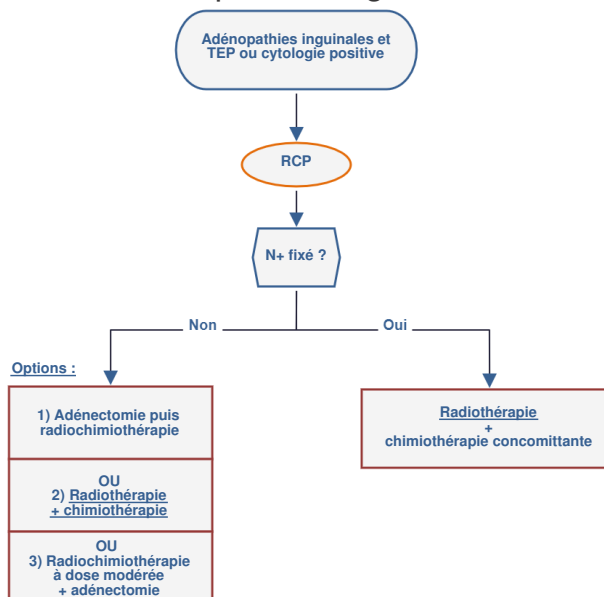
7.3.4. Dose

- Cf. canal anal.

7.3.5. Aires ganglionnaires inguinales

- L'irradiation est la même que pour le cancer du canal anal.

8. Traitement des tumeurs avec adénopathies inguinales



- A combiner avec la stratégie du traitement de la tumeur primitive.

9. Cancer du canal anal chez les sujets âgés

- A discuter en RCP, avec possibilité d'adaptation des doses de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie en tenant compte de l'état général du patient.

10. Formes métastatiques

- A discuter en RCP.

11. Surveillance

- Éviter les biopsies de principe (risque de radionécrose).

Examens	1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	après 5 ans
TR	tous les 3 à 4 mois	tous les 6 mois	optionnel
Examen clinique	tous les 3 à 4 mois	tous les 6 mois	optionnel
Anuscopie (option)	tous les 3 à 4 mois	tous les 6 mois	optionnel
Scanner Options : IRM et PET	tous les 6 mois (pour les tumeurs de stade III)	1/an (pour les tumeurs de stade III)	

12. Bibliographie

- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL *et al.*
Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial.
JAMA. 2008;299:1914-21.
- Bosset JF, Roelofs F, Morgan DA *et al.*
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.
- Faivre C, Rougier P, Ducreux M *et al.*
5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer.
Bull Cancer 1999, 86 : 861-865.
- Giovannini M, Bardou VJ, Barclay RL *et al.*
Anal carcinoma : prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study.

- Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C *et al.*
Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
[Eur J Surg Oncol. 2014 ;40:1165-76.](#)
- Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S *et al.*
EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 1;72:119-26](#)
- Haute Autorité de Santé.
Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal.
[Collège de la Haute Autorité de Santé, juillet 2015.](#)
- James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM *et al.*
Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial.
[Lancet Oncol. 2013 ;14:516-24.](#)
- Kim S, Jary M, André T *et al.*
Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (Epitopes-HPV02 study).
[BMC Cancer. 2017 ;17:574.](#)
- Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C.
Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas.
[Endoscopy 1999;31:259-64.](#)
- Northover J, Meadows H, Ryan C *et al.*
In reply to Bosset JF, Pavy JJ, Roelofs F, Bartelink H. Combined radiotherapy and chemotherapy for anal cancer.
[Lancet. 1997 18;349:205-6.](#)
- Otto SD, Lee L, Buhr HJ *et al.*
Staging anal cancer : prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging.
[J Gastrointest Surg. 2009;13 : 1292-8](#)
- Pommier P, Mirabel X, Hannoun-Lévi JM, Malet C *et al.*
Curiothérapie du canal anal.
[Cancer Radiother. 2013 ;17:143-50.](#)
- Peiffert D, Créhange G, Vendrely V *et al.*
Radiothérapie des cancers du canal anal.
[Cancer Radiother. 2016 Sep;20 Suppl:S183-8.](#)
- Peiffert D, Tournier-Rangear L, Gérard JP *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. 2012 ;30:1941-8](#)

13. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

Préambule : le thésaurus de chimiothérapie ci-dessous décrit les protocoles utilisés en cas de radiochimiothérapie.

1. Radiochimiothérapie exclusive par 5-Fluorouracile et mitomycine C

a./avec une seule dose de mitomycine C

5-Fluorouracile 750 mg/m ² /j en perfusion continue de 120 h de J1 à J5 Mitomycine C 15 mg/m ² à J2 5-Fluorouracile 750 mg/m ² /j en perfusion continue de 120 h de J29 à J33
--

Proposition d'adaptation à J29 selon l'hémogramme :

- Leucocytes entre 3 000 et 3 999/mm³ et/ou plaquettes entre 75 000 et 99 000/mm³ : réduire la dose de 5-Fluorouracile de 33 % (à l'appréciation des prescripteurs).
- Leucocytes entre 2 000 et 3 000/mm³ et/ou plaquettes entre 50 000 et 75 000/mm³ : réduire la dose de 5-Fluorouracile de 66 % (à l'appréciation des prescripteurs).

Références :

- Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, Rougier P, *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

b./avec deux doses de mitomycine C : la dose de mitomycine est limitée à 10 mg/m² pour chacune des 2 phases.

5-Fluorouracile 1000 mg/m²/j en perfusion continue de 96 h de **J1 à J4**
Mitomycine C 10 mg/m² à **J1 et J29**
(sans dépasser 20 mg en dose totale par injection)
5-Fluorouracile 1000 mg/m²/j en perfusion continue de 96 h de **J29 à J32**

Références :

- Bosset JF, Roelofs F, Morgan DAL *et al.*
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.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL *et al.*
Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal : a randomized controlled trial.
JAMA, 2008 ; 299 : 1914-21.

2. Radiochimiothérapie exclusive par 5-Fluorouracile et cisplatine

5-Fluorouracile 800 mg/m² en perfusion continue de 96 h de **J1 à J4**
Cisplatine 80 mg/m² IV en une heure à **J1** (avec hyperhydratation et antiémétiques)

Reprise à J29

Proposition d'adaptation à J29

- En cas de neutropénie, thrombopénie, diarrhée, ou mucite, les doses de 5-Fluorouracile sont ainsi réduites : 25 % pour un grade 2, 50 % pour un grade 3 et arrêter le 5-Fluorouracile en cas de grade 4.
- Le cisplatine n'est pas administré lorsque la créatinine est supérieure à 130 µmol/L, ou s'est élevée de plus de 50 %, ou en cas de toxicité neurologique périphérique de grade 2 à 4.

Référence :

- Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, *et al.*
High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer : final results of a phase II study.
Ann Oncol. 2001; 12: 397-404.

3. Radiochimiothérapie exclusive par capecitabine et mitomycine

Mitomycine C idem 1a ou 1b.
Capécitabine 825 mg/m² matin et soir per os les jours de radiothérapie, excluant les week-ends et les arrêts de traitements éventuels entre les 2 séquences de radiochimiothérapie.

Référence:

- Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S *et al.*
EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Sep 1;72(1):119-26.

4. Docétaxel, cisplatine et 5-Fluorouracile (DCF)

Docétaxel 75 mg/m² IV en 1 h à **J1**
Cisplatine 75 mg/m² IV en une heure à **J1** (avec hyperhydratation et antiémétiques)
5-Fluorouracile « infusional » 750 mg/m²/j en perfusion intraveineuse continue sur 5 jours (**de J1 à J5**)

Reprise à J22

Référence:

- Kim S, Jary M, André T *et al.*
Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (Epitopes-HPV02 study).
BMC Cancer. 2017 ;17:574.