



LE CANCER DE L'ANUS, EN PRATIQUE

Laurent Abramowitz, Thomas Aparicio

***Unité de proctologie médico-chirurgicale
Service d'Hépatogastroentérologie du Pr JC Soulé***

Hôpital Bichat-Claude Bernard

16, rue Henri Huchard

75877 PARIS Cedex 18

laurent.abramowitz@bch.ap-hop-paris.fr

thomas.aparicio@bch.ap-hop-paris.fr

Epidémiologie et facteurs de risque

Le cancer de l'anus représente 1,5% des cancers digestifs, avec une incidence en augmentation constante depuis 30 ans.

La population la plus touchée jusqu'à présent était la femme d'âge mûre. On observe depuis quelques années un nouveau pic d'incidence chez des hommes jeunes HIV positifs.

Les facteurs de risques sont l'infection à Human Papillomavirus (HPV), la pratique de rapports anaux, la notion de partenaires multiples (>10), les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, de néoplasie vulvo-vaginales, le tabac et l'altération de l'immunité (1).

Le virus HPV semble être un véritable virus oncogène. Il est retrouvé dans 88% des cellules cancéreuses. Il s'incorpore dans le noyau de la cellule, provoquant ensuite par l'intermédiaire de différents facteurs (p53, E6, E7...) une transformation nucléaire aboutissant à une dysplasie de bas grade, de haut grade puis un carcinome invasif. Cette évolution semble être favorisée par une immunodépression, particulièrement chez les patients VIH non contrôlés (2). Or, la seule lésion facilement identifiable de ce virus oncogène est le condylome qu'il est donc primordial de dépister et traiter parmi les populations à risque.

Anatomie pathologique et clinique

L'essentiel des cancers de l'anus sont représentés par le carcinome épidermoïde (74%), puis l'adénocarcinome provenant du bas rectum (19%), les mélanomes (4%) et les tumeurs rares (lymphome, sarcome de kaposi, léiomyosarcome, carcinoïde) (3). Nous ne parlerons ici que du carcinome épidermoïde.

Schématiquement il peut se présenter sous une forme bourgeonnante (fig 1) ou ulcérée. Dans ce dernier cas il s'agit le plus souvent d'une fissure atypique à base indurée. Il peut se localiser au niveau de la marge anale, du canal anal ou parfois du bas rectum (muqueuse intermédiaire sus pectinéale). On le diagnostique fréquemment à un stade évolué du fait d'une consultation tardive due au patient ou de l'absence d'examen proctologique réalisé par le médecin consulté. En effet, même si le diagnostic est anatomopathologique, un examen proctologique succinct avec au minimum l'inspection de la marge anale, un toucher ano-rectal voir une anoscopie permet le plus souvent de porter le diagnostic.

Bilan pré-thérapeutique

L'extension de ce cancer est essentiellement locorégionale. Le bilan repose donc sur l'examen clinique et l'échographie ano-rectale permettant la mesure de l'extension en profondeur (par rapport à l'appareil sphinctérien), du degré de circonférence lésé et de la présence d'adénopathies péri-rectales. L'apport de l'IRM n'est pas clairement défini.

Même si les métastases à distance sont très rarement observées, il est nécessaire de compléter le bilan par un scanner abdomino-pelvien, une radiographie de thorax et un bilan biologique hépatique. Il sera parfois complété, avant d'instaurer la chimiothérapie, en fonction du terrain, par un bilan rénal ou cardiaque.

Traitement

Le cancer épidermoïde du canal anal peut être guéri sans mutilation par un traitement médical. Ce traitement repose sur la radiothérapie ou la radiochimiothérapie. L'amputation abdomino-périnéale est indiquée en cas d'échec du traitement médical.

La radiothérapie exclusive

L'irradiation exclusive comporte une séquence de radiothérapie externe délivrant 45 à 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fraction) sur un volume comportant l'anus, le rectum, les aires ganglionnaires péri-rectales et pré-sacrées. En cas d'envahissement ganglionnaire le champ peut être étendu aux aires iliaques et inguinales. Après un repos de 2 à 4 semaines un complément d'irradiation localisé délivre 15 à 20 Gy sur le canal anal soit par curiethérapie soit par radiothérapie externe ainsi que sur les aires ganglionnaires initialement envahies. Les études initiales ont rapporté un taux de récurrence oscillant entre 12 et 20% et une survie à 5 ans de 60 à 74% (4-6). Le taux de réponse complète est de 100%, 85% et 76% pour les tumeurs T1, T2 et T3-T4.

Indications : tumeur de stade T1N0M0 ou T2N0M0 si la taille est inférieure à 4 cm.

La radiochimiothérapie

En raison du taux trop important de rechute locale pour les grosses tumeurs avec la radiothérapie exclusive des essais de radiochimiothérapie ont été menés. L'association radiothérapie + 5-FU concomitant a été comparée à la même association comportant de la mitomycine C dans un essai randomisé américain sur 291 patients (7). La survie sans colostomie et la survie sans récurrence étaient significativement meilleures dans le bras comportant de la mitomycine (59 vs 96% et 51 vs 73%). Un essai européen a comparé une radiochimiothérapie (5-FU + mitomycine C) à l'irradiation seule chez 108 patients atteints de tumeurs localement avancées (8). La survie sans colostomie et le contrôle local à 5 ans étaient meilleurs pour les patients ayant reçu le traitement combiné (72 vs 40% et 68 vs 55%). Enfin un essai britannique sur 585 patients tous stades confondus comparant les mêmes traitements a mis en évidence une meilleure survie spécifique dans le groupe recevant le traitement combiné (72 vs 61%) (9).

Des études de phase II ont testé le cisplatine moins toxique que la mitomycine mais possédant un pouvoir radiosensibilisant et une synergie avec le 5-FU. Les taux de survie sans colostomie étaient de 86% à 3 ans dans une étude (10) et de 71% à 5 ans dans une autre étude (11). Le cisplatine paraît donc être une alternative thérapeutique à la mitomycine.

Pour les tumeurs localement avancées une chimiothérapie néo-adjuvante par association 5FU-cisplatine, 2 cures précédant la radiochimiothérapie, a été proposée pour réduire le volume tumoral avant de commencer l'irradiation et ainsi augmenter le taux de contrôle local. Dans une étude de phase II française le taux de réponse complète et partielle après la chimiothérapie néo-adjuvante étaient de 11% et 71% et en fin de traitement après la radiochimiothérapie de 59% et 31% (12).

Un essai randomisé de phase III intergroupe (FNCLCC, FFCD et SFRO) est actuellement en cours comparant pour les tumeurs localement avancées un traitement néo-adjuvant (5-FU-cisplatine) précédant la radiochimiothérapie à la radiochimiothérapie seule. L'objectif principal est la conservation sphinctérienne.

Indications : tumeur de stade T1-T2 N1-N3 M0, T3-T4 tout N M0, radiochimiothérapie comportant soit une association 5-FU-mitomycine soit 5-FU-cisplatine.

L'inclusion dans l'essai en cours est souhaitable.

Cas particuliers

Adénopathie inguinale : une chirurgie limitée peut être réalisée en cas d'adénopathie mobile suivie de l'irradiation des aires envahies dans le même temps que la radiochimiothérapie pelvienne. Le contrôle local inguinal est obtenu dans 90% des cas après une prise en charge multidisciplinaire et 50% des patients sont guéris à 5 ans (5).

Cancer métastatique : peu d'études sont disponibles, une chimiothérapie par association 5-FU-mitomycine C ou 5-FU-cisplatine peut avoir une efficacité transitoire sur les métastases (13).

Patient infecté par le VIH : la tolérance du traitement par radiochimiothérapie ainsi que son résultat semble moins bon chez les patients infectés par le VIH à stade égal du cancer (14). La restauration de l'immunité par un traitement antirétroviral pourrait peut être améliorer l'efficacité et la tolérance du traitement antitumoral.

Chirurgie

Les indications d'un acte chirurgical de première intention sont rares. Il peut s'agir d'une colostomie transitoire de nécessité avant de débiter le traitement par radiochimiothérapie (10% des cas) ou plus rarement d'une amputation abdomino-périnéale d'emblée en cas de

contre-indication à une radiothérapie pelvienne comme par exemple un antécédent d'irradiation pour un cancer du col.

La majorité des indications chirurgicales s'adresse donc aux échec du traitement médical.

Maladie résiduelle : la persistance d'un reliquat tumoral après traitement médical survient chez 15 à 30% des patients notamment en cas de volumineuse tumeur initiale. En cas de progression tumorale constatée avant le surdosage ou en cas de reliquat tumoral (évalué après un délai de plusieurs semaines après la fin de la radiochimiothérapie, car la réponse peut être retardée) une AAP doit être réaliser. Dans une série de 21 patients avec un suivi prolongé la survie à 3 et à 5 ans après AAP pour maladie résiduelle était de 72% et 60% respectivement (15).

Récidive locale : la majorité des récurrences locales surviennent 2 ans après le traitement mais certaines sont diagnostiquées tardivement, justifiant une surveillance d'au moins 5 ans. Les résultats sont cependant médiocres avec une survie à 3 ans de seulement 29% (15).

Complications du traitement médical : cette indication rare peut être envisagée en cas de douleurs intolérables résistant aux antalgiques majeurs associées à une sténose anale ou une incontinence.

Bibliographie

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342(11):792-800.
2. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120(4):857-866.
3. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999; 85(8):1686-1693.
4. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987; 30(5):324-333.
5. Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(2):313-324.
6. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pene F, Parc R et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73(6):1569-1579.
7. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14(9):2527-2539.
8. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):2040-2049.
9. 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):1049-1054.
10. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1996; 14(12):3121-3125.
11. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet JM et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998; 46(3):249-256.

12. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, Francois E, Cvitkovic F, Mirabel X et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol* 1997; 8(6):575-581.
13. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P et al. [5-fluorouracile and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999; 86(10):861-865.
14. Vatra B, Sobhani I, Aparicio T, Girard PM, Puy Montbrun TD, Housset M et al. [Anal canal squamous-cell carcinomas in HIV positive patients: clinical features, treatments and prognosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26(2):150-156.
15. Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(12):1488-1493.

TNM clinique UICC 1997 **Tis** : Carcinome in situ

T1 : T < 2 cm

T2 : 2 cm ≤ T < 5 cm

T3 : T > 5 cm

T4 : invasion d'un organe de voisinage (vagin, urètre, vessie)

N0 : absence de métastase ganglionnaire

Nx : ganglions non évalués *

N1 : ganglions périrectaux

N2 : ganglions iliaque interne et/ou inguinal homolatéral

N3 : N1 + N2 ou bilatéraux

*pNx : < 12 gg examinés sur un curage péri-rectal et pelvien ou moins de 6 sur un curage inguinal

usTN (échoendoscopie)
usT1 : atteinte de la muqueuse et sous-muqueuse sans infiltration du sphincter externe

usT2 : atteinte du sphincter interne avec respect du sphincter externe

usT3 : atteinte du sphincter externe

usT4 : atteinte d'un organe pelvien de voisinage

usN0 : pas d'adénopathies suspecte péri-rectale

usN+ : adénopathie périrectale de 5 à 10 mm ronde, hypoéchogène et à contours nets ou de plus de 10 mm

Figure 1: carcinome épidermoïde végétant de l'anus.

