

Cancer épidermoïde du canal anal

*Prise en charge
thérapeutique*

PRIVAT J. (Interne)
CHU Clermont-Ferrand

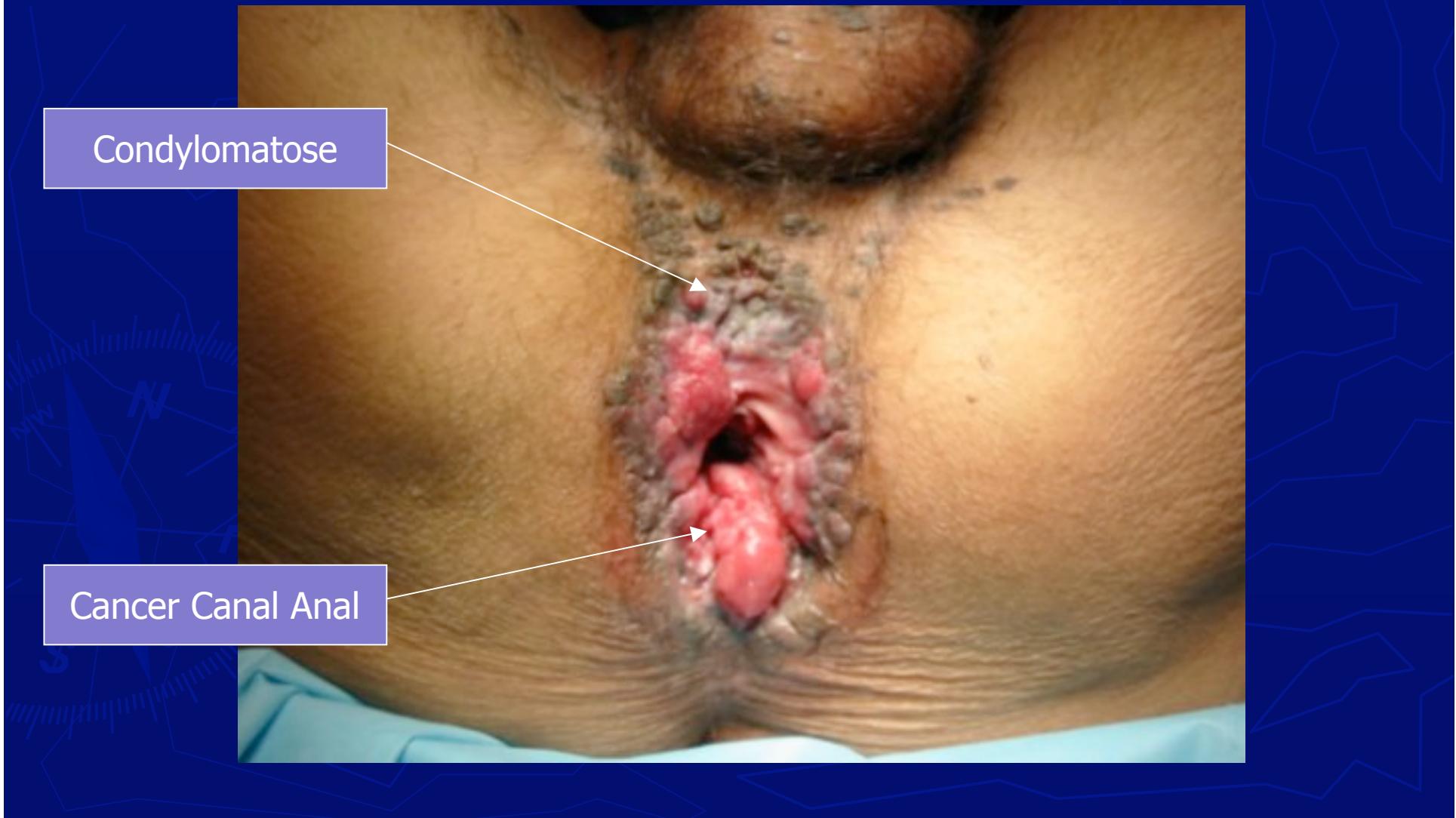
28-10-2005

Généralités

- ▶ Tumeurs rares:
 - 1% des K digestifs et 6% des K ano-rectaux
- ▶ Incidence en augmentation:
 - +160% chez l'homme et +78% chez la femme (de 1973 à 2000; USA)
 - 0,5/100.000 hab. en France (2,05 aux USA)
- ▶ Objectifs thérapeutiques : guérison avec conservation d'un sphincter fonctionnel

Johnson et al. Cancer 2004;101

Facteurs de risques → I.S.T.



Facteurs de risque

- ▶ Sexe féminin (SR = 0,4 à 4,4 en France)
- ▶ Age (2/3 ont plus de 65 ans)
- ▶ Tabagisme (OR=4)
- ▶ Infection à HIV [1]
- ▶ *Etude nationale américaine* [2] :
 - Infection à HPV (88%, dont 73% à HPV16)
 - Homosexualité (97% de patients HPV+)
 - Partenaires sexuels ≥ 15 (OR σ^1 =5/OR σ^2 =11)

[1] Sobhani et al. GCB 2003;27

[2] Daling et al. Cancer 2004;101

Diagnostic Bilan Préthérapeutique

► Diagnostic

- Lésion suspecte → Biopsies
- ! Fissure anale atypique, hémorroïdes

► Bilan d'extension

- Examen sous anesthésie générale
 - Schéma, ganglions, biopsie (HPV), frottis cervicaux
- Echoendoscopie (adénopathie périrectales)
- Radiographie thoracique / Scanner abdomino-pelvien
- +/- Cytoponction échoguidée si adénopathies inguinales.

Bilan Préthérapeutique

- ▶ Sérologies HIV, HBV, HCV
- ▶ Bilan en fonction de la chimiothérapie
 - Créatininémie
 - Bilan cardiaque
 - ▶ Contre indication au 5-FU
 - ▶ Nécessité d'hyperhydratation avec le Cisplatine

Classification clinique UICC 2002

- ▶ T1 : < 2 cm
- ▶ T2 : 2 à 5 cm
- ▶ T3 : > 5 cm
- ▶ T4 : atteinte d'organe voisin
 - Sauf rectum, sphincter et peau périnéale
- ▶ N1 : ganglions périrectaux
- ▶ N2 : ganglions iliaques int./inguinaux unilatéraux
- ▶ N3 : ganglions périrectaux et inguinaux ou iliaques int./inguinaux bilatéraux

Classification Us TN

- ▶ usT1 : atteinte de la muq. / sous-muq.
- ▶ usT2 : atteinte du sphincter interne
- ▶ usT3 : atteinte du sphincter externe
- ▶ usT4 : atteinte d'un organe pelvien
- ▶ usN0 : pas d'adénopathie suspecte
- ▶ usN+ : adénopathie périrectale
 - > 10mm
 - Ou de 5 à 10mm avec caractères de malignité
 - ▶ Rond, hypoéchogène, contours nets

Traitement

- ▶ Radiothérapie + 5FU-mitomycine C
 - Supérieur à la radiothérapie seule [1]
 - ▶ Augmentation du contrôle local
 - ▶ Augmentation de la survie sans colostomie
 - ▶ Pas de bénéfice sur la survie globale
- ▶ Radiothérapie + 5FU-CDDP
 - Efficacité similaire / Toxicité moindre
 - Non validée en phase III [2]

[1] UKCCCR *Lancet* 1996;348

[2] Peiffert et al. *Ann Oncol* 1997;8

Traitement

► Amputation abdomino-périnéale

→ Indications rares :

- Régression incomplète après RT ou RT-CT
- Récidive locale
- Destruction sphinctérienne
- Complication post-radique

T1-T2 N0 (<4cm) ou uST1-T2 N0

- ▶ Radiothérapie externe
 - 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr ; 5fr/sem ; 25fr)
- ▶ Puis 3 à 6 semaines après,
 - Curiethérapie ou surdosage par RT externe
 - 15 Gy si réponse complète
 - 20 Gy si réponse partielle

Papillon et al. Dis Colon Rectum 1987;30

T2 N0 ($\geq 4\text{cm}$) ou T1-T2 N+
ou T3-T4 ou usT3-T4 tous N

► RT-CT (FFCD)

- 5FU : $1000 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ IV continu (J1-4 et J29-32)
- Mitomycine C : 12mg/m^2 IV bolus à J1
- avec RT à dose réduite (1,8 Gy/fraction)

► RT-CT alternative (GERCOR)

- 5FU : $800 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ IV continu (J1-4 et J29-33)
- CDDP : 80mg/m^2 à J1 et J29
- *Non validée par un essai de phase III*

Surveillance

► Après traitement curatif

- Examen clinique
 - -/ 4 mois pendant 2 ans
 - puis -/ 6 mois pendant 3 ans
 - puis -/ ans
- Si $T > 4\text{cm}$ et/ou $N+$:
 - Echographie abdominale ou TDM abdomino-pelvien et radio. pulmonaire toute les 2 consultations (ou si symptômes)

Surveillance

- ▶ Après traitement palliatif
 - Surveillance dictée par la symptomatologie
- ▶ Biopsies → *A éviter après radiothérapie*
 - En raison des risques de nécrose
 - Brossage cytologique en cas de doute

CCA & HIV

- Moins bon pronostic car :
 - Stade tumoral plus avancé (60% M+ vs. 17%)
 - Etat général et immunité plus altéré
 - - bonne réponse thérapeutique (50% vs. 88%)
- Intérêt du dépistage des lésions pré-K
- Aucun apport des anti-rétroviraux en terme d'incidence et de survie

Sobhani et al. Gastroenterol Clin Biol 2002;26

Bower et al. JAIDS 2004;37

Blazy et al. Dis Colon Rectum 2005;48

Perspectives en Radiothérapie

- ▶ RTIM (= RT à Intensité Modulée) [1]
 - n=17 ; 45 Gy ; 13 plus CT ; suivi de 2 ans
 - Réponse complète : 15 patients -/17
 - SV2 = 91% / SV sans récidive = 65%
- ▶ Curithérapie +CT dans les stades T3-T4 [2]
 - n=31 ; 1990-2000 ; ^{192}Ir (30 Gy)
 - Contrôle loco-régional = 84%
 - 15 rectites radiques

[1] *Milano et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63*

[2] *Hwang et al. Brachytherapy 2004;3*

Autres perspectives thérapeutiques

- ▶ Essais de chimiothérapies en cours :
 - Essai phase III (FNCLCC, FFCD, SFRO)
 - Essai EORTC 22011_40014 (phase II-III)
 - UKCCR
 - RTOG-ECOG
- ▶ Coagulation infrarouge [1]
- ▶ Hyperthermie intracavitaire [2]

[1] Goldstone et al. *Dis Colon Rectum* 2005;48

[2] Kouloulias et al. *Am J Clin Oncol* 2005;28

Conclusion

- ▶ Pathogénie et traitement entièrement revus depuis 30 ans,
- ▶ 1975 :
 - Inflammation chronique périanale
 - Amputation abdomino-périnéale + colostomie
- ▶ Données actuelles :
 - IST (HPV & HIV)
 - Traitements conservateurs (RT-CT)
 - SV5 = 75%

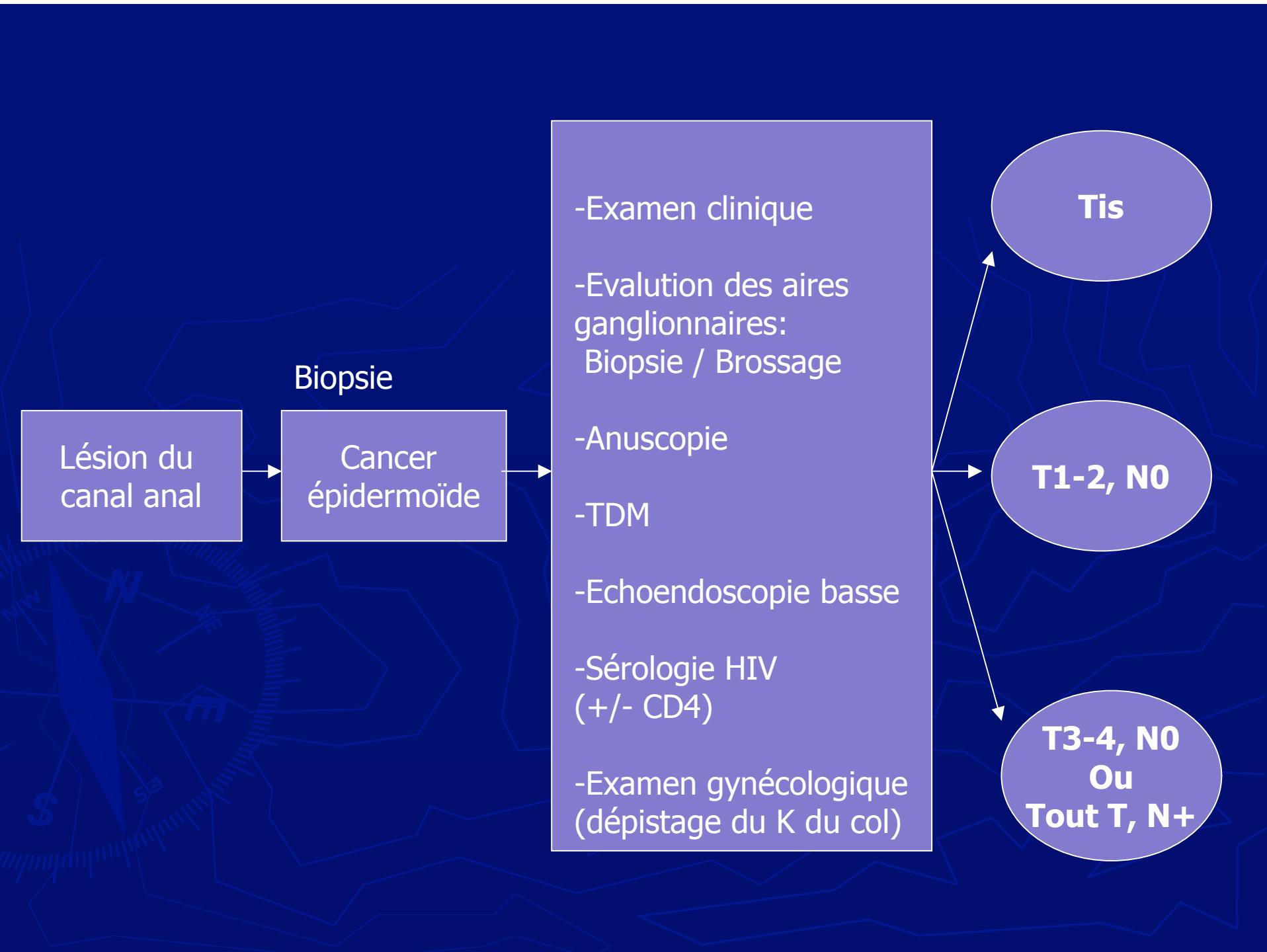
Nigro et al. Dis Colon Rectum 1974;17
Ryan et al. N Engl J Med 2000;342

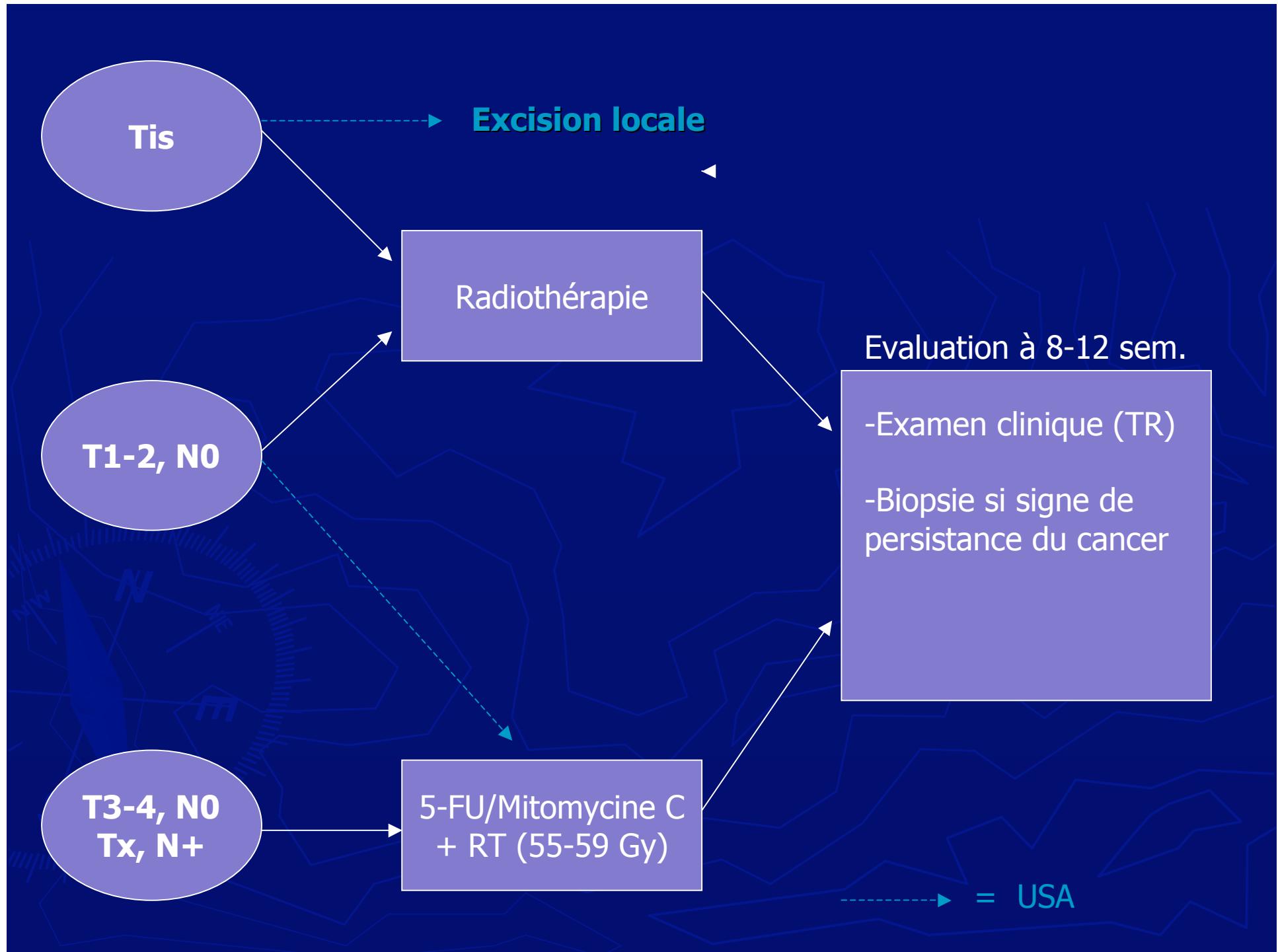
Conclusion

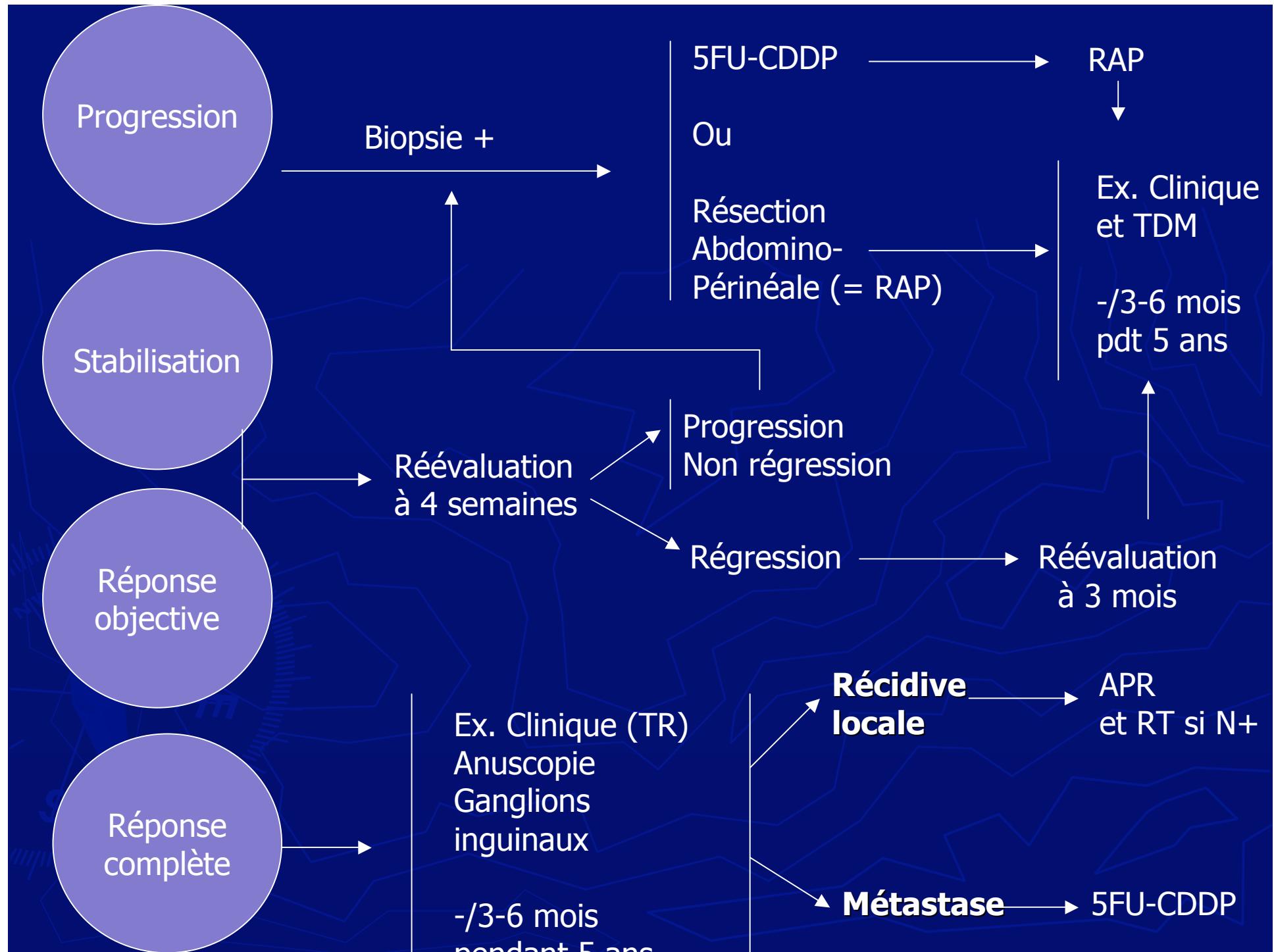
Futurs challenges :

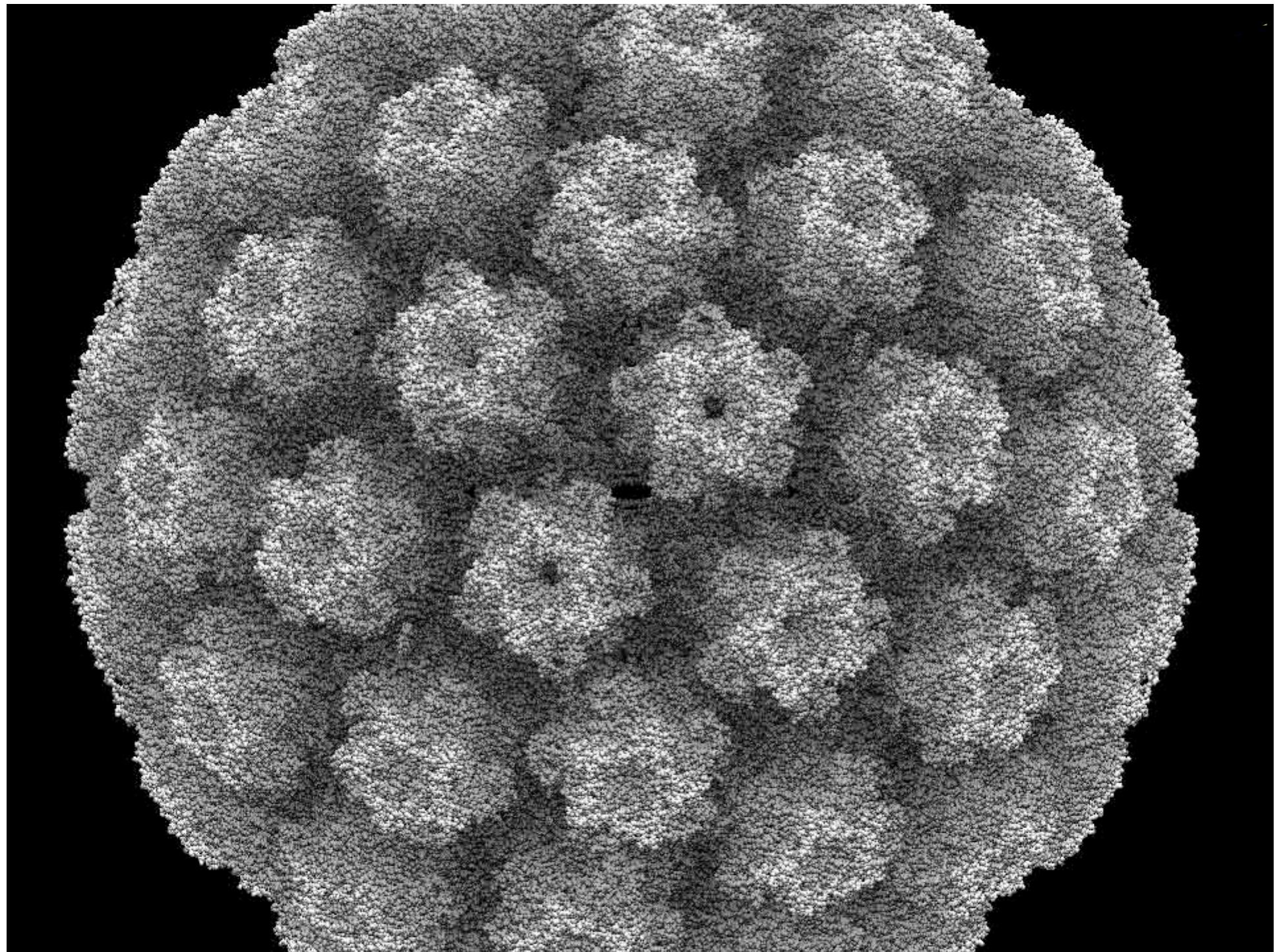
- ▶ Incidence croissante des infections à HPV et à HIV
 - Thérapies virales, vaccin anti-HPV
- ▶ Caractérisation et traitement des formes précoces (in situ)
- ▶ Optimisation des protocoles de RT-CT

Clark et al. Lancet Oncol 2004;5(3)
Sato et al. Dis Colon Rectum 2005;48









CCA & HIV

- ▶ Thérapies anti-retrovirales
 - n=8640 HIV+ ; 26 CCA (RR=120)
 - Incidence :
 - ▶ 1984-1995 → 35/100.000/an (ère pré-ARV)
 - ▶ 1996-2003 → 92/100.000/an (ère post-ARV)
 - SV5 globale ≈ 45% dans les 2 groupes
 - SV5 sans récidive ≈ 65% dans les 2 groupes
- ▶ Donc aucun apport des anti-retroviraux dans le cadre du CCA

Bower et al. JAIDS 2004;37

Blazy et al. Dis Colon Rectum 2005;48

Perspectives en Radiothérapie

- ▶ RTIM (= RT à Intensité Modulée) [1]
 - n=17 ; 45 Gy ; 13 plus CT ; suivi de 2 ans
 - Réponse complète : 15 patients -/17
 - SV2 = 91% / SV sans récidive = 65%
- ▶ Curithérapie +CT dans les stades T3-T4 [2]
 - n=31 ; 1990-2000 ; ^{192}Ir (30 Gy)
 - Contrôle loco-régional = 84%
 - 15 rectites radiques

[1] *Milano et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63*

[2] *Hwang et al. Brachytherapy 2004;3*

Perspectives en Chimiothérapie

- ▶ **Essai phase III (FNCLCC, FFCD, SFRO)**
 - RT-CT (5FU-CDDP) vs. CT induction puis RT-CT
 - Puis complément de RT : 15, 20 ou 25 Gy
- ▶ **Essai EORTC 22011_40014 (phase II-III)**
 - 5FU-Mitomycine vs. 5FU-CDDP
 - + RT, dans les CCA localement avancés
- ▶ **UKCCCR**
 - 5FU-Mitomycine-CDDP
 - Utilité d'une CT adjuvante
- ▶ **RTOG-ECOG**
 - 5FU-Mitomycine-CDDP + RT (45Gy vs. 60Gy)

Autres traitements à l'étude

- ▶ Coagulation infrarouge [1]
 - n=68 ; 165 lésions (Tis) ; 1999-2002
 - 28% de lésions persistantes
 - 65% de récidive (durée médiane = 217 jours)
 - Aucun effet indésirable sérieux observé
- ▶ Hyperthermie intracavitaire [2]
 - n=49 ; ICHT+CT vs. RT-CT ; suivi de 5 ans
 - 96% de préservation sphinctérienne (vs.68%)
 - Survie globale : pas de différence

[1] Goldstone et al. *Dis Colon Rectum* 2005;48

[2] Kouloulias et al. *Am J Clin Oncol* 2005;28

PET-Scan

- ▶ 1 seule étude ; n = 21
- ▶ PET-Scan pré-thérapeutique
 - 5 sites métastatiques (25%) identifiés
 - ▶ 4 N+ pelviens et 1 M+ (péritoine)
- ▶ PET-Scan post-thérapeutique
 - 9 cas d'activité résiduelle → 6 faux positifs
 - 3 faux négatifs

Trautmann et al. Mol Imaging et Biol 2005;32