

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DU CANAL ANAL

Radiothérapie des cancers du canal anal

Radiation therapy of anal canal carcinoma

Anne de la Rochefordière¹, Alain Labib², Chantal Dauphinot¹, Ciprian Chira¹, Maura Campitelli¹, Vincent Servois¹

Institut Curie, Département d'Oncologie-Radiothérapie

1. 26, rue d'Ulm, F-75005 Paris

2. 35, rue Dailly, F-92210 Saint-Cloud

Anne.de-la-rochefordiere@curie.net

■ Résumé

La radio(chimio)thérapie correspond au traitement de référence des carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés qui représentent la majorité des cas. Elle a pour objectif d'obtenir une stérilisation tumorale définitive tout en conservant un sphincter anal fonctionnel. Cet article a pour objectif de préciser les indications et les modalités de la radiothérapie pelvienne dans cette situation. Il sera également question des nouvelles modalités d'irradiation (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; Tomothérapie hélicoïdale et irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par Arc thérapie) qui permettent à la fois une

meilleure définition des volumes cibles et une meilleure protection des organes à risque (intestin grêle, recto-sigmoïde, vessie, organes génitaux notamment). Cette dernière réduit la toxicité induite, ce qui permet d'envisager une réduction de la durée totale du traitement (réduction de la durée de la pause thérapeutique entre les 2 séquences de radiothérapie, voire suppression de cette pause avec traitement continu). La réduction de la toxicité devrait également permettre d'augmenter la dose totale délivrée dans le volume cible. L'intérêt d'une telle stratégie mérite d'être évalué.

Mots-clés

Canal anal, Radiothérapie, Modulation d'intensité, RCMI, Tomothérapie, Arc thérapie

■ Abstract

Radio(chemo)therapy is the standard treatment of localized epidermoid carcinomas of the anal canal, which represent the majority of cases. The aim of treatment is to obtain tumor sterilization while preserving functional anal sphincter. This article concerns the indications and the modalities of radiotherapy in this situation, with special attention to the new available radiation techniques (conformational static field intensity modulated radiotherapy; helicoidal tomotherapy; volumetric modulated

arc therapy). These developments mainly allow to reduce the dose to normal tissues and organs at risk thereby minimizing the risk of toxicity. The reduction of the induced morbidity should allow to shorten the classical 2 to 6 weeks gap period between the two sequences of radiotherapy and therefore the total duration of treatment. It also should allow dose escalation to the tumor volume potentially leading to improved loco-regional control.

Keywords

Canal anal cancer, Radiotherapy, Helical tomotherapy, Intensity-modulated radiotherapy (IMRT), Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT)

La radiothérapie (RT) associée à la chimiothérapie (CT) pour les tumeurs avancées sur le plan local et/ou régional est le traitement de choix des carcinomes épidermoïdes du canal anal qui sont particulièrement radio et chimiosensibles [1-3]. Ses résultats sont équivalents à ceux de la chirurgie radicale, tout en offrant de meilleurs résultats fonctionnels. L'objectif est d'obtenir un contrôle locorégional définitif tout en conservant un sphincter anal fonctionnel.

L'irradiation requise de la totalité du pelvis expose à un risque de complications du fait de la présence d'organes critiques tels que l'intestin grêle, le côlon sigmoïde, le rectum, la vessie, les organes génitaux externes, les vaisseaux et les volumes osseux dont les têtes fémorales, le pubis et les branches ilio-pubiennes. Alors que la radiothérapie a longtemps été réalisée selon une technique conformationnelle à trois ou quatre portes d'entrée, de nouvelles modalités d'irradiation sont actuellement développées qui font l'objet d'une évaluation prospective et comparative : radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI : *Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité*), Tomothérapie héli-coïdale et Irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par Arc Thérapie (*Volumetric Modulated Arc Therapy* ou VMAT).

■ Indications et modalités classiques de la radiothérapie dans les tumeurs du canal anal

Indications de la radio(chimio)thérapie

Le bilan local initial nécessite une collaboration étroite entre le chirurgien, l'onco-gastroentérologue, le radiologue et le radiothérapeute. Il a pour objectif de décrire précisément les caractéristiques de la tumeur anale (localisation, taille, circonférence, extension aux organes de voisinage) et de rechercher une extension ganglionnaire. La RT s'adresse à toutes les tumeurs du canal anal quelle que soit leur taille. Elle est associée à une chimiothérapie concomitante (RCT) pour les tumeurs de plus de 4 cm de grand axe ou présentant une atteinte ganglionnaire péritumorale, pelvienne ou inguinale. Pour les tumeurs les plus volumineuses, la RT pelvienne est réalisée dans un premier temps, en association à la chimiothérapie, à la dose préopératoire de 45 Gy (5 × 1,8 Gy par semaine). L'examen clinique et le bilan radiologique permettent ensuite d'apprécier la réponse à la RCT et de décider de l'indication d'une poursuite de la RT ou d'une amputation abdominopérinéale, en l'absence de régression tumorale, voire en cas de progression locorégionale.

En pratique, l'irradiation doit être conduite sous régime pauvre en fibres, protecteurs de la muqueuse digestive et soins locaux du périnée visant à pallier les réactions de radio épithélite de ce dernier, du sillon interfessier ou des plis inguinaux. Dans le cas d'une RCT concomitante, un bilan biologique hebdomadaire permet de juger de la toxicité hématologique du traitement. Une surveillance de la fonction rénale est également requise en cas d'administration de cisplatine. Des traitements symptomatiques

antidiarrhéiques, anti-inflammatoires ou antalgiques sont administrés en fonction de l'évolution et l'intensité des réactions locorégionales. Il est nécessaire d'informer les patients de l'asthénie significative et de la dysgueusie entraînées par la RCT. L'importance du volume traité doit rendre prudent quant à la potentialisation des réactions précoces liée à la chimiothérapie concomitante ou à des traitements ciblés tels que le cetuximab [4].

Les patients VIH + peuvent tolérer des modalités thérapeutiques identiques lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 400/mm³ et la charge virale indétectable. Il est souhaitable que le patient soit vu par son médecin référent infectiologue au début, au cours et au décours de la RCT. La surveillance cutanée et hématologique doit être rapprochée au regard d'un risque de toxicité accrue. Les troubles digestifs sont également plus fréquents chez ces patients, compte tenu de la majoration de l'accélération du transit intestinal déjà observée avec le traitement antirétroviral [5,6].

Quels sont les volumes cibles ?

Le traitement se déroule le plus souvent en décubitus dorsal. Le décubitus ventral peut être requis pour éloigner les anses grêles du volume cible. L'acquisition d'une double imagerie en position de traitement par scanner + IRM +/- TEP scanner au 18-FDG permet de visualiser et de délimiter les volumes cibles, les aires ganglionnaires ainsi que les organes à risque. La délimitation des volumes cibles a été décrite dans les recommandations du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) [7]. On définit plusieurs volumes :

- Le **volume tumoral macroscopique** (*Gross Tumor Volume = GTV*) qui correspond à la tumeur, à ses extensions macroscopiques locales et aux adénopathies visualisées sur l'imagerie scanographique, en IRM ou en échocardiographie.
- Le **volume tumoral anatomoclinique digestif** (*Clinical Target Volume = CTVd*) qui correspond au canal anal, au rectum et à la marge anale pour les tumeurs basses.
- Le **volume tumoral anatomoclinique ganglionnaire** (*Clinical Target Volume = CTVg*) qui correspond aux ganglions du mésorectum, aux ganglions pré-sacrés, aux ganglions iliaques internes et externes et, éventuellement, jusqu'à la bifurcation iliaque, en fonction de la taille et de l'atteinte ganglionnaire pelvienne [5,8].
- Le **volume tumoral anatomoclinique définitif** (CTV) est obtenu grâce à une expansion automatique de 1,0 cm autour des volumes ganglionnaires et d'au moins de 2,5 cm autour du volume tumoral digestif, tout en évitant l'expansion vers les muscles, les os, les anses digestives, non directement concernés par cette expansion.
- Une nouvelle expansion automatique de 1,0 cm autour des CTV formera le **volume de planification ou volume cible prévisionnel** (*Planned Target Volume = PTV*), tenant ainsi compte des mouvements d'organes ou d'une incertitude limitée de positionnement du patient [9]. Cette marge peut varier selon les centres et l'importance de la taille et des extensions tumorales.

Il est important de noter que le risque de rechute périnéale n'est pas négligeable pour les tumeurs situées à proximité de la marge anale. Ceci impose d'inclure, dans les champs d'irradiation, une marge de 2 cm à distance de la limite inférieure de la tumeur, même si cette irradiation doit inclure une partie des organes génitaux externes dont on tentera systématiquement d'optimiser la protection [8].

Doit-on traiter les aires ganglionnaires inguinales ?

Le drainage lymphatique des tumeurs du canal anal se fait en partie vers les ganglions inguinaux, en particulier pour les tumeurs situées à proximité de la marge anale, au-dessous de la ligne pectinée. La fréquence de l'atteinte initiale des ganglions inguinaux est d'environ 10 % pour les tumeurs de petit stade. Elle est supérieure à 20 % pour les tumeurs de plus de 4 cm [7,10,11]. L'envahissement ganglionnaire inguinal est généralement associé à un pronostic plus péjoratif. L'indication du traitement inguinal est controversée, systématique pour certaines équipes [1,3,11,12], non recommandée par d'autres [2]. Quoi qu'il en soit, lorsque l'indication d'irradiation inguinale est retenue, il est souhaitable de réaliser une irradiation bilatérale, y compris pour des tumeurs latéralisées. Des séquelles tardives de l'irradiation inguinale sont possibles à type de limitation de l'abduction des membres inférieurs en rapport avec une fibrose, de lymphœdème, de douleurs inguinales et/ou de déminéralisation des têtes fémorales. Leur fréquence et leur retentissement sont généralement sous-évalués dans les différentes études disponibles.

L'analyse des données d'une étude rétrospective multicentrique française [13], portant sur 208 patients ayant eu ou non une irradiation des aires ganglionnaires inguinales (AGI), est en faveur d'une irradiation systématique des AGI à la dose de 45 Gy (1,8 à 2 Gy par fraction) pour les tumeurs de stades 3 ou 4. En effet, l'absence de traitement inguinal chez des patients porteurs de tumeurs de stades 3 ou 4 était associée à un taux de rechute ganglionnaire de 30 % à 5 ans, alors qu'aucune récurrence ganglionnaire inguinale n'était observée après RT inguinale « prophylactique ». Pour les tumeurs de petite taille, l'irradiation des AGI peut également être discutée, puisque le risque de rechute inguinale demeure de 12 % en l'absence de radiothérapie. L'analyse histologique du prélèvement du/des ganglion(s) sentinelle(s) [14] et TEP scanner au 18-FDG [15] sont deux approches qui devraient permettre de sélectionner les patients avec petites tumeurs, candidats à une RT inguinale « prophylactique ».

Quelles doses recommander ?

Il n'existe pas de consensus sur la dose optimale de RT. Les doses habituellement recommandées (en fractionnement classique) en France sont de 45 Gy à 50 Gy (1,8 Gy par séance) dans le pelvis et les aires ganglionnaires ilio-obturatrices ou inguinales. Un complément de 15 à 20 Gy est délivré au niveau de la tumeur résiduelle. Ce complément peut être réalisé de façon séquentielle

ou, dans certains cas, de façon concomitante à l'irradiation du grand volume pelvien, en délivrant une dose par fraction différente selon les différents volumes [16,17].

Les équipes américaines et britanniques se fondent sur la radiosensibilité des carcinomes épidermoïdes du canal anal et limitent la dose à 30 Gy/2 Gy par fraction) sans compromettre le contrôle local [7,13,18]. Ainsi, Le RTOG recommande des doses adaptées au stade tumoral. Néanmoins, aucun essai thérapeutique n'a évalué, de façon comparative, les taux de contrôle de la maladie obtenus avec différents niveaux de dose. Dans une étude rétrospective [19], l'absence d'atteinte ganglionnaire et une dose totale > 60 Gy correspondaient à deux facteurs indépendants associés à un meilleur contrôle local après RT chez des patients porteurs de tumeurs de petits stades. Les conclusions de l'étude de l'équipe de Tenon sont identiques [20]. Une dose de 55-60 Gy est probablement suffisante pour ce qui concerne les tumeurs de stades T1 et T2 N0. Faut-il envisager une escalade de dose pour stériliser les tumeurs de stades T3-T4 ? Nous n'avons pas d'argument valable pour recommander cette attitude. Il faut noter que les résultats de l'étude intergroupes ACCORD 03 ont montré que ni l'adjonction d'une chimiothérapie néoadjuvante, ni l'augmentation de la dose totale délivrée au canal anal (> 60 Gy) n'ont amélioré le taux de survie sans colostomie, l'intervalle libre sans rechute ou la survie globale [21].

Complément au niveau de la tumeur : radiothérapie transcutanée ou curiethérapie ?

La **curiethérapie interstitielle** nécessite une anesthésie générale. Elle intervient le plus souvent en complément de la RT pelvienne. Elle est réalisable uniquement sur les tumeurs limitées à une hémicirconférence anale et n'infiltrant pas les organes de voisinage. Elle peut être pratiquée 2 à 4 semaines après la fin de la RT pelvienne [2].

Le nombre de lignes implantées ainsi que les longueurs actives sont définies à partir des caractéristiques de la tumeur résiduelle et selon une dosimétrie fondée sur l'équidistance et le parallélisme des lignes (Système de Paris). La dose délivrée à l'hémi-paroi opposée à la tumeur implantée ainsi qu'à la vessie est probablement inférieure à celle apportée par un complément de RT externe dirigé sur la tumeur primitive. Actuellement, la curiethérapie peut être réalisée en haut débit (1 fraction de 6 Gy ou 2 fractions de 5 Gy) [22] ou, plus volontiers, en débit pulsé (PDR) [23] selon un débit de 0,5 Gy par heure et une dose de 15 à 18 Gy. Les complications sont rares à condition de respecter un débit horaire < 1 Gy/heure, un volume traité raisonnable et une dose totale < 20 Gy. Dans le cas contraire, elle est susceptible d'induire une nécrose durable voire définitive ou une sténose anale.

La **radiothérapie transcutanée** est utilisée pour les tumeurs volumineuses et/ou avec atteinte ganglionnaire. Le complément d'irradiation est réalisé selon la techniques de RCMI (cf. paragraphe suivant) et aux doses décrites plus haut.

Influence de la durée totale du traitement sur le taux de contrôle tumoral

L'intervalle de temps entre la RT pelvienne et le complément est, lui aussi, difficile à définir. Selon les équipes et l'ancienneté des publications, il peut aller de deux semaines [19] à six semaines [24]. Les équipes du RTOG recommandent de raccourcir, voire de supprimer cet intervalle [25] ou de réaliser un complément de façon concomitante à la RT pelvienne [17]. Des études rétrospectives ont analysé l'influence de la durée totale de la RT (RT pelvienne et complément tumoral) sur le contrôle local ou la survie sans colostomie. Plusieurs auteurs ont insisté sur le risque de repopulation tumorale associé à une interruption de traitement supérieure à 35-38 jours [20,26,27]. Ben-Josef *et al.* [28] ont analysé les données issues de deux larges études randomisées de phase III du RTOG (87-04 et 92-08), l'une imposant une interruption de deux semaines entre les deux séquences thérapeutiques, la seconde ne recommandant pas de pause thérapeutique. Le taux de colostomie était quatre fois plus élevé, et la survie globale inférieure chez les malades traités avec interruption. D'autres équipes n'ont pas retrouvé d'influence de ce paramètre pour des délais inférieurs à une [29] ou deux semaines [25]. Actuellement, il est recommandé de compléter la RT pelvienne dès que les réactions cutanées ou digestives sont compatibles avec la reprise de l'irradiation. L'optimisation des techniques permettra, bien entendu, d'améliorer la tolérance digestive mais, à un moindre degré, la toxicité cutanée périnéale lorsque cette région est incluse dans le volume cible.

■ Est-il possible d'optimiser la tolérance et l'efficacité de la radiothérapie ?

Les nouvelles modalités d'irradiation

La radiothérapie conformationnelle a fait la preuve de son efficacité sur le contrôle local des tumeurs du canal anal. Les innovations techniques sont centrées sur l'optimisation thérapeutique et la diminution de la morbidité radio-induite. Cette dernière est un objectif majeur dans la mesure où la réduction de la toxicité cumulée permettrait de raccourcir, voire de supprimer, la « pause » thérapeutique d'au moins deux semaines habituellement observée entre la fin de l'irradiation du champ pelvien et le début du complément réduit à la tumeur primitive et à ses extensions locale et ganglionnaires. La réduction de la toxicité pourrait également permettre d'augmenter la dose totale délivrée au niveau de la tumeur primitive lorsque celle-ci est initialement volumineuse et de tester l'efficacité antitumorale de l'escalade de dose. Actuellement, douze centres français, reconnus pour leur expertise dans les techniques innovantes en RT, participent à une étude prospective médicoéconomique comparant l'irradiation en Modulation d'intensité par Linac à la tomothérapie hélicoïdale et à l'arc thérapie dynamique dans les tumeurs pelviennes incluant les tumeurs du canal anal. (Protocole RCMI pelvis, sous la Direction du Pr Marc-André Mahé).

Les différentes modalités d'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité

■ Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) (ou Intensity-Modulated Radiation Therapy = IMRT)

La RCMI est caractérisée par la modulation de la fluence des faisceaux en cours d'irradiation. Elle fait appel à 5 à 7 faisceaux coplanaires d'angulation différente et à un collimateur dont les lames vont s'ajuster au volume cible, en optimisant la protection des organes à risque, pour limiter la morbidité induite [30-32]. Elle se différencie de la RT conformationnelle -3D par l'étape de planification inverse qui impose des objectifs de dose dans le volume cible et des contraintes de dose pour les organes critiques.

■ La tomothérapie hélicoïdale

La tomothérapie hélicoïdale (TH) permet de réaliser une irradiation conformationnelle en modulation d'intensité et d'obtenir, dans le même temps, une imagerie tridimensionnelle en coupes, grâce à une section accélératrice disposée dans un anneau. L'optimisation de la mise en place est quotidienne grâce à l'imagerie embarquée, en respectant un seuil de repositionnement jusqu'à 5 mm [33]. Cette technique augmente le temps de traitement par rapport à la RCMI mais optimise la protection des organes à risque (OAR). Les études comparatives montrent sa supériorité sur la protection des tissus sains, tout en conservant une couverture comparable du volume cible [34]. En revanche, le principe de l'irradiation sur 360° de cette technique entraîne une majoration des volumes osseux qui reçoivent de faibles doses de 10 Gy, comparativement à la technique par RCMI. Aucune des deux techniques n'est réellement supérieure à l'autre pour protéger les plans cutanés lorsque le périnée est inclus dans le volume traité [35].

■ Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie (ou VMAT = Volumetric-Modulated Arc Therapy)

L'Arc thérapie est une nouvelle forme d'optimisation de la RCMI combinant la rotation d'un ou de deux arcs sur 360° à un débit de dose variable, une vitesse variable de rotation du bras et un collimateur multi lames dynamique. Comparativement à la tomothérapie hélicoïdale, cette technique présente l'avantage de raccourcir très significativement le temps de traitement à chaque séance, ce qui permet de diminuer le risque d'imprécision conféré par les mouvements d'organe et d'améliorer encore la précision du volume cible traité.

Quelles sont les contraintes de dose recommandées en RCMI ?

■ Contraintes de doses dans le volume planifié (PTV)

Les doses sont prescrites en tenant compte les critères suivants :
– 95 % du volume doit recevoir au moins 95 % de la dose prescrite ;

- 98 % du volume doit recevoir au moins 90 % de la dose prescrite ;
- 3 % du volume ne doit pas recevoir plus de 107 % de la dose prescrite.

Contraintes de dose dans les organes à risque (OAR)

Les contraintes de doses pour les différents organes à risque en RT pelvienne sont résumées dans le tableau 1 [36]. Il faut noter que, si l'intestin grêle est l'un des organes essentiel à protéger, sa protection est délicate et sujette à caution compte tenu de sa mobilité [37]. Cette difficulté peut être contournée en délimitant la cavité péritonéale en lieu et place des différents segments digestifs.

Les figures 1 et 2 représentent respectivement la dosimétrie prévisionnelle et l'histogramme dose-volume pour une irradiation pelvi-inguinale d'un carcinome infiltrant du canal anal.

Tableau 1. Contraintes de doses en radiothérapie pelvienne [36]

Organe	Doses maximum
Intestin grêle	V15 Gy < 200 cm ³ V20 Gy < 550 cm ³ V45 Gy < 10 %
Rectum	V60 Gy < 50 % V70 Gy < 25 % V74 Gy < 5 %
Têtes fémorales	Maximum < 30 Gy V50 Gy < 10 % V55 Gy < 5 %
Ailes iliaques	Maximum < 30 Gy
Vessie	Maximum < 30 Gy
Organes génitaux externes	V60 ≤ 50 % V70 ≤ 25 % Maximum < 50 Gy

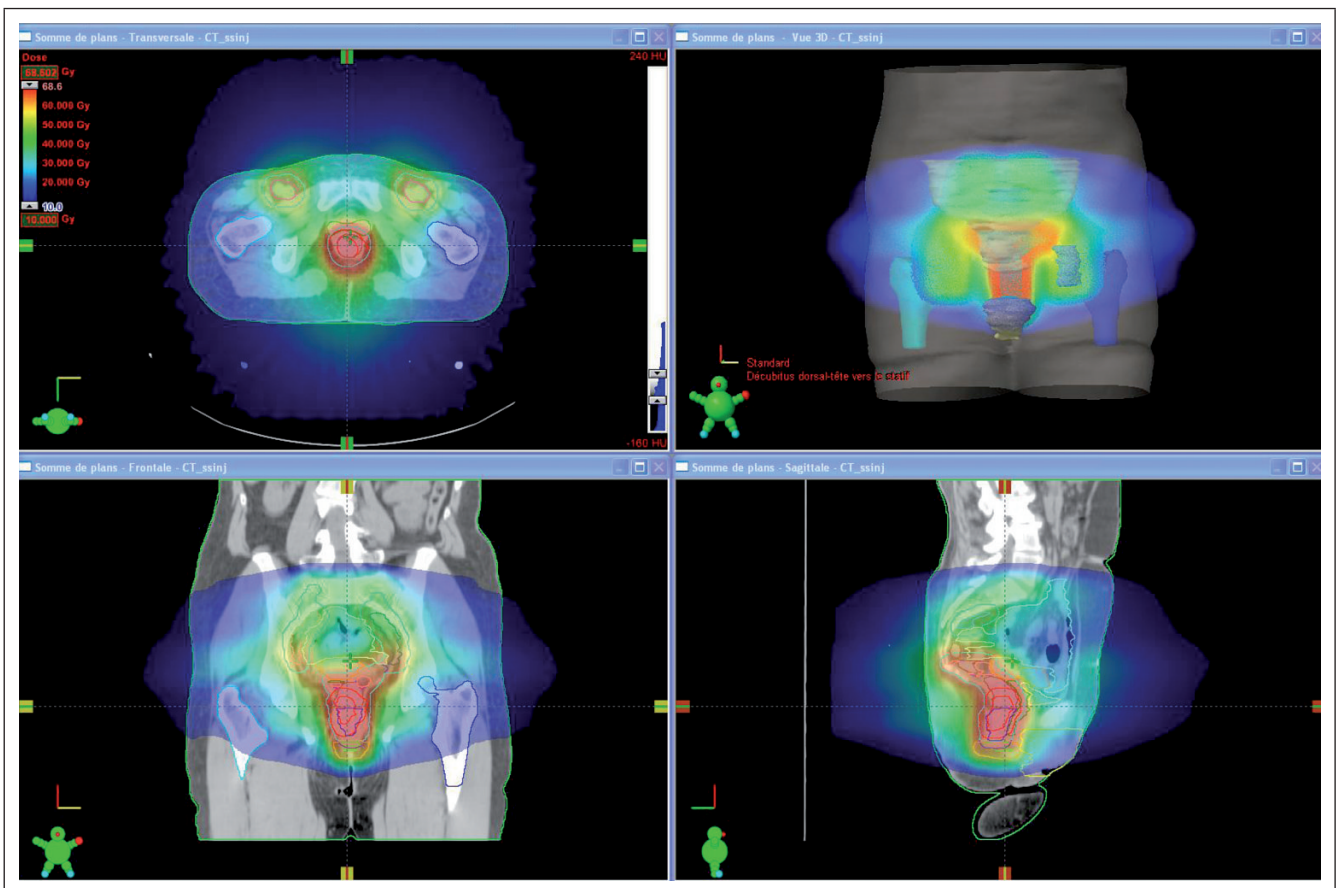


Figure 1

Dosimétrie prévisionnelle en 3D d'une tomothérapie pelvi-inguinale d'un carcinome épidermoïde infiltrant du canal anal T3 N1
Doses délivrées dans les volumes cibles : Pelvis L5 S1 45 Gy (5 × 1.8 Gy/semaine) ; Mesorectum et PTV tumoral 17 Gy : 10 × 1.7 Gy ; Tumeur anale 5.4 Gy (3 × 1.8 Gy) ; Indication des gradients de doses avec représentation des faibles doses de 10 Gy

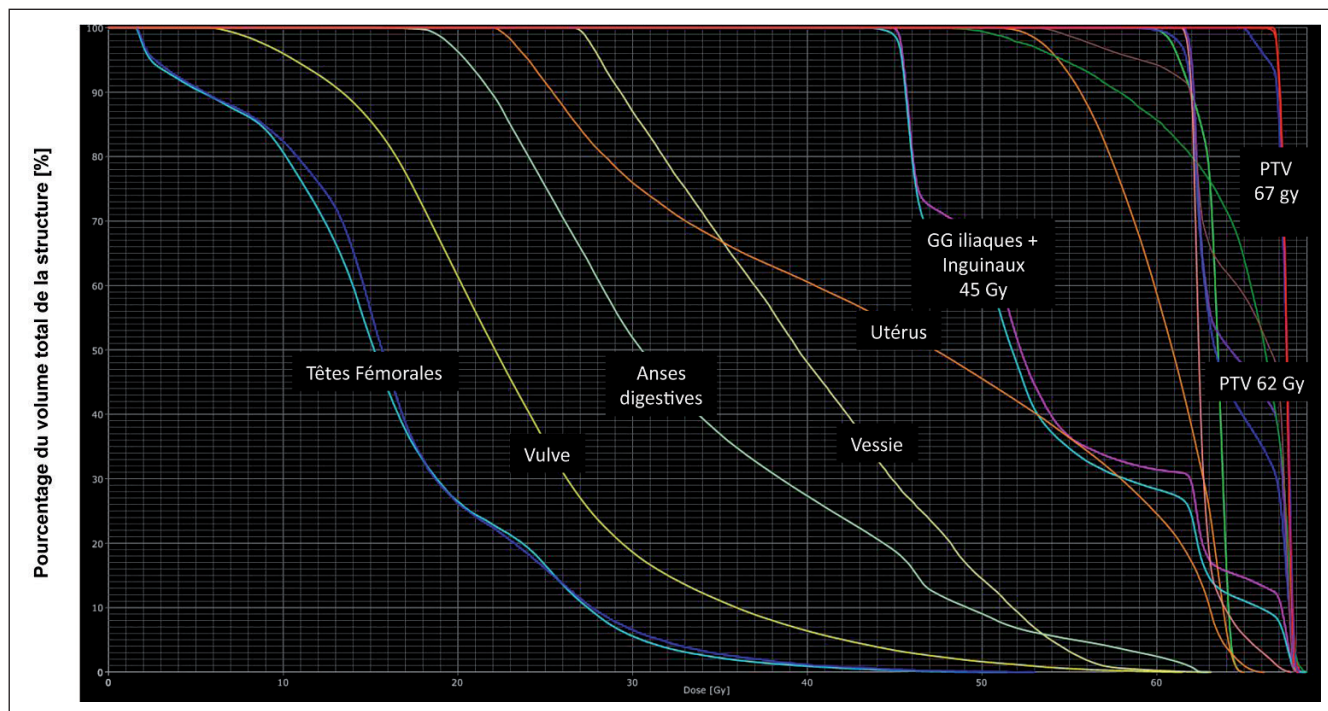


Figure 2

Histogramme Dose-Volume (HDV) d'une tomothérapie pelvi-inguinale d'un carcinome épidermoïde infiltrant du canal anal T3 N1

Représentation graphique du pourcentage du volume d'un organe cible ou à risque (en ordonnées) ayant reçu une dose exprimée en Grays (Gy) (en abscisses)

■ Toxicité de la radiothérapie

La toxicité de l'irradiation est conditionnée par la dose totale délivrée, son fractionnement, les volumes d'OAR protégés et par certains facteurs liés à l'hôte (comorbidités, en particulier tabagisme, diabète ; infection VIH). La classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3*) [38] est actuellement la référence et permet notamment de ne pas dissocier le moment, précoce ou tardif, de la toxicité.

De larges études randomisées ou institutionnelles ont montré que la RCT « conventionnelle » des cancers du canal anal est efficace mais qu'elle est associée à une toxicité aiguë significative, digestive, dermatologique et hématologique. Cette toxicité peut conduire à une interruption de traitement, même de courte durée, chez environ 50 % des patients [3,39]. L'amélioration technique conférée par la RCMi ou la tomothérapie a permis de diminuer significativement la toxicité de la RT externe [5,30,39] ou de la curiethérapie complémentaire [22].

Toxicité aiguë

Selon la définition du RTOG, la toxicité aiguë se définit par l'ensemble des manifestations survenant pendant et au cours des 90 jours suivant la fin de la RT. Selon les études, les rectites aiguës, tous grades de toxicité confondus, surviennent chez

75 % des patients [40]. Les lésions sont muqueuses. Elles peuvent être associées à des sensations de faux-besoins et à une accélération du transit. Des crises hémorroïdaires sont également fréquemment observées. Une *toxicité digestive* immédiate de grade 3 est rapportée chez environ un tiers des patients dans les études conventionnelles [3] tandis que l'utilisation de la RCMi permet de réduire ce taux aux alentours de 15 % [5] voire de 10 % [16]. Les *signes fonctionnels urinaires* (pollakiurie et brûlures mictionnelles) sont fréquents mais acceptables depuis l'optimisation de la protection vésicale. Chez l'homme, une appréciation préalable de la fonction urinaire est nécessaire (score IPSS, *International Prostate Score Symptom*) afin d'évaluer le risque rétionnel lié, le plus souvent, à une hypertrophie bénigne de la prostate (Annexe 1). Un traitement anti-inflammatoire associé à un agent alpha-bloquant permettra de pallier ces symptômes de manière efficace.

L'effet bénéfique de la RCMi sur la *toxicité hématologique* d'une radiochimiothérapie est incertain en raison de l'irradiation d'un volume substantiel de moelle osseuse pelvienne à la dose de 10 Gy ou 20 Gy [41]. Compte tenu de la localisation des tumeurs anales, proches de la marge, et de la nécessité de traiter correctement le périnée, la *toxicité cutanée* est difficilement abaissée sous le seuil de 20 % [16]. La régression de ces symptômes aigus est obtenue en trois à six semaines [42].

Toxicité tardive

Elle correspond aux réactions survenant plus de trois mois après la fin de la radio(chimio)thérapie. Certaines peuvent être beaucoup plus tardives et survenir jusqu'à plus de 10 ans après la fin du traitement. Le délai d'apparition moyen est de deux ans.

Sur le plan cutané, il peut s'agir de télangiectasies, de nécroses ou d'ulcérations, rapportées dans 3 % et 6 % des cas, respectivement, dans la série de l'hôpital Tenon [43].

La *rectite radique chronique* correspond à une fibrose interstitielle de la paroi rectale ou anale. Ces lésions ischémiques sont irréversibles et peuvent même s'aggraver avec le temps. L'évolution est imprévisible. La néovascularisation superficielle peut causer des rectorragies, parfois abondantes et compliquées de déglobulisation, en particulier si le patient est sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. La fibrose peut provoquer des sténoses partielles ou plus rarement complètes, du rectum ou de l'anus, en particulier dans les atteintes sphinctériennes initiales par des tumeurs volumineuses. Elle peut également s'exprimer par des impériosités et/ou une incontinence, généralement de grade 1 ou 2 (rarement plus sévère, de grade 3) survenant surtout en cas de diarrhée. Il est nécessaire de surveiller l'évolution précoce de ces symptômes, d'établir des conseils hygiéno-diététiques adaptés et d'adresser le patient en rééducation périnéale. Il est important de retenir que les biopsies de sécurité dans la zone traitée sont à éviter en raison du risque important de nécrose locale induite, ce qui imposerait une sanction chirurgicale radicale. En pratique, il convient de respecter un délai de 3 mois avant d'envisager de telles biopsies, devant une lésion persistante ou douteuse.

Peu décrite dans la littérature, l'irradiation combinée de photons et d'électrons des aires ganglionnaires inguinales peut entraîner une *fibrose plus ou moins importante locale et une réduction de l'abduction des membres inférieurs*. Ce phénomène est plus rarement observé avec les nouvelles techniques de RT. Par ailleurs, la diminution de la densité minérale osseuse au niveau des têtes fémorales et des régions ilio-pubiennes chez des femmes ménopausées est associée à une *majoration du risque fracturaire* après RT pelvienne ou inguinale. Il est souhaitable de réaliser une ostéodensitométrie avant la mise en œuvre de la RT qui pourra permettre d'identifier et de traiter une ostéopénie voire une ostéoporose avérée. Les hommes doivent être informés des risques de *troubles de la fonction érectile* et d'*anéjaculation* induits par la RT. Il est également essentiel d'évoquer la *stérilisation radio-induite* et, le cas échéant, d'adresser le patient au CECOS (Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Spermé humains) pour envisager une autoconservation de sperme. Les femmes doivent être informées des conséquences de la RT sur la *taille vaginale* (atréisie, synéchie), du risque de *sécheresse locale* pourvoyeuse de dyspareunie ainsi que de l'*aménorrhée définitive* radio-induite. Là encore, il ne faudra pas omettre d'adresser une jeune patiente en âge de procréer en consultation de fertilité avant de débiter le traitement. La mise en route d'un traitement de la ménopause radio-induite est possible en utilisant un traitement

hormonal à faible dose, jusqu'à l'âge de cinquante ans, sous réserve d'une surveillance clinico-morphologique mammaire annuelle. L'ostéopathie viscérale après radiothérapie diminue sensiblement l'accolement des anses digestives et permet parallèlement d'entreprendre la rééducation périnéale.

Conclusion

La radiosensibilité des carcinomes épidermoïdes du canal anal permet de préserver le sphincter anal dans plus de 80 % des cas. L'optimisation des techniques de radiothérapie a pour ambition d'améliorer les résultats thérapeutiques, tout en permettant aux patients de retrouver une qualité de vie de plus en plus optimale.

Références

1. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase II randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2536-9.
2. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced canal 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;15:2040-9.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the canal anal: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-21.
4. Deutsch E, Lemanski C, Paris E, de la Rochefordière A, et al. Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD 16. *J Clin Oncol* 2011;29(15):Abstract 4098.
5. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25:4581-6.
6. Hauerstock D, Ennis RD, Grossbard M, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiation in the treatment of HIV-associated anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010;4:238-42.
7. Myerson RJ, Mell LK, Schomas DA, et al. Elective Clinical Target Volume for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: an RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol Radiol Biol Phys* 2009;74:824-30.
8. Wright JL, Patil SM, Temple LK, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1064-72.
9. Chong I, Hawkins M, Hansen V, et al. Quantification of organ motion during chemoradiotherapy of rectal cancer using cone-beam computed tomography. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):e431-8.
10. Schlienger M, Krzrisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 270 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17: 1141-51.

11. De la Rochefordière A, Pontvert D, Asselain B, et al. Radiothérapie des cancers du canal anal. Expérience de l'Institut Curie dans le traitement des aires ganglionnaires. *Bull Cancer/Radiother* 1993; 80:391-8.
12. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:794-800.
13. Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, et al. Anal canal cancer: Management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 study). *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (in press).
14. Kregli M, Millia ME, Turri L, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010;5:10.
15. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:720-5.
16. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2010, in press.
17. Vieillot S, Azria D, Lemanski C, et al. Plan comparison of volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) and conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in anal canal cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:92.
18. James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 2009;18s abstract LBA4009.2,3.
19. Engineer R, Mallik S, Mahantshetty U, et al. Impact of radiation dose on locoregional control and survival on squamous cell carcinoma of anal canal. *Radiother Oncol* 2010;95:283-7.
20. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1259-73.
21. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2009;27 15S: abstr 4033.
22. Saarialhti K, Arponen P, Vaalavirta L, et al. The effect on intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radioth Oncol* 2008;87:383-90.
23. Bruna A, Gastelblum P, Thomas L, et al. Treatment of squamous cell anal canal carcinoma (SCACC) with pulsed dose rate brachytherapy: a retrospective study. *Radioth Oncol* 2006;79:75-9.
24. Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP, et al. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers 1989;17:1161-9.
25. Konski A, Garcia M Jr, John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal canal cancer. Update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:114-8.
26. Peiffert D, Bey P, Pernot M, 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;37:313-24.
27. 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;50:675-80.
28. Ben-Josef E, Mougham J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal canal cancer: a pooled data analysis of Radiation Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-6.
29. Meyer A, Meier Zu Essien J, et al. Chemoradiotherapy in patients with anal canal cancer: impact of unplanned treatment interruption on outcome. *Acta Oncol* 2006;45:728-35.
30. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:354-61.
31. Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1413-9.
32. Menkarion C, Azria D, Laliberté B, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiation Oncology* 2007;2:41.
33. Kaiser A, Schultheiss TE, Wong JY, et al. Putsch, roll, and yaw variations in patient positioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;46:1309-17.
34. Ozsahin M, Ugurluer G, Ballerini G, et al. Tomothérapie hélicoïdale dans le cancer du canal anal : comparaison dosimétrique avec radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et radiothérapie classique conformationnelle tridimensionnelle et résultats de la toxicité à court et moyen termes. *Cancer/Radiothérapie* 2009;13:668-9.
35. Joseph KJ, Syme A, Small C, et al. A treatment planning study comparing helical tomotherapy with intensity-modulated radiotherapy for the treatment of anal cancer. *Radioth Oncol* 2010;94: 60-6.
36. Atlas de radioanatomie et aide à la délinéation. *Cancer Radioth* 2010;14(Suppl1):227-410.
37. Nuytens JJ, Robertson JM, Yan D, et al. The influence of small bowel motion on both a conventional three-field and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for rectal cancer. *Cancer Radiother* 2004;8:297-304.
38. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTAE v3.0. Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology* 2003;13:176-81.
39. Vuong T, Devic S, Belliveau P, et al. Contribution of conformal therapy in the treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal with combined chemotherapy and radiotherapy: Results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:823-31.
40. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radioth Oncol* 1999;51: 43-53.
41. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1431-37.
42. De Parades V, Bauer P ; Marteau P, et al. Traitement non chirurgical des rectites radiques chroniques hémorragiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:919-28.
43. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, et al. Carcinomes épidermoïdes du canal anal traités par association de radiothérapie et de chimiothérapie. Évaluation des résultats fonctionnels. *Cancer Radiother* 2006;10:572-82.

ANNEXE 1 : I.P.S.S. International Prostate Score Symptom

7 questions dont les réponses sont cotées de 0 à 5

- 0 : jamais
- 1 : environ 1 fois sur 5
- 2 : environ 1 fois sur 3
- 3 : 1 fois sur 2
- 4 : 2 fois sur 3
- 5 : presque toujours

Questionnaire :

- Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée ?
- Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après une miction ?
- Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine, c'est-à-dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?
- Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre miction ?
- Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille et de la force du jet ?
- Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer d'uriner ?
- Au cours du dernier mois, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif du matin ?)

Total des 7 items

- 0-7 : peu symptomatique
- 7-19 : modérément symptomatique
- 20-35 : symptômes sévères