

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DU CANAL ANAL

La chimiothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde du canal anal

Systemic chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma

Wulfran Cacheux, Jeanner Netter, Bruno Buecher

Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 5

bruno.buecher@curie.net

■ Résumé

Les carcinomes épidermoïdes du canal anal sont très généralement diagnostiqués à un stade d'extension locale ou locorégionale. Seuls 5 % sont métastatiques au moment du diagnostic. Les formes évoluées sont donc beaucoup plus rares que les formes locorégionales et correspondent le plus souvent à des évolutions métastatiques métachrones de maladies initialement localisées. La chimiothérapie systémique a une place à la fois

dans le traitement des formes localisées, en association à la radiothérapie, et dans le traitement des formes métastatiques. Cet article a pour objectif de préciser les indications actuelles et les modalités de la chimiothérapie dans le traitement de ces cancers à partir d'une synthèse des données publiées et en prenant en compte les recommandations des différents sociétés savantes.

Mots-clés

Cancer, Canal anal, Chimiothérapie

■ Abstract

Epidermoid carcinomas of the anal canal are rare and usually localized at the time of diagnosis. Only few patients develop distant metastases. Systemic chemotherapy has a key role in the treatment of these patients, either in combination with radiotherapy for locally advanced or alone for disseminated diseases.

The aim of this article is examine the indications and the modalities of the chemotherapy in all stages of anal canal cancer through an updated systematic review of published data and taking into account current available guidelines.

Keywords

Cancer, Anal canal, Chemotherapy

Les carcinomes épidermoïdes du canal anal sont très généralement diagnostiqués à un stade d'extension locale ou locorégionale. Seuls 5 % sont métastatiques au moment du diagnostic. Les formes évoluées sont donc beaucoup plus rares que les formes locorégionales et correspondent le plus souvent à des évolutions métastatiques métachrones de maladies initialement localisées. Les principaux sites métastatiques correspondent aux ganglions lomboaortiques et iliaques, au foie, au poumon et à

l'os. Ces particularités évolutives expliquent que la plupart des études ont évalué l'efficacité des traitements locorégionaux et que très peu se sont intéressées à la prise en charge des patients ayant une évolution métastatique.

La chimiothérapie systémique a une place à la fois dans le traitement des formes localisées, en association à la radiothérapie, et dans le traitement des formes métastatiques. Cet article a pour objectif de préciser les indications actuelles et les modalités de la

chimiothérapie dans le traitement de ces cancers à partir d'une synthèse des données publiées, et en prenant en compte les recommandations des différents sociétés savantes. Il ne sera question que des carcinomes épidermoïdes, et nous envisagerons successivement le traitement des formes localisées et celui des formes disséminées.

■ Chimiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés

La radiothérapie joue un rôle central dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal compte tenu de leur sensibilité particulière aux radiations ionisantes. La supériorité de la radiochimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie exclusive a été démontrée il y a une quinzaine d'années, et cette modalité correspond au traitement actuel de référence des formes localisées ou d'extension locorégionale au moment du diagnostic (stades cliniques T2/3 N0/3) qui correspondent à la grande majorité des cas. Parallèlement à l'évaluation de nouvelles techniques d'irradiation, la recherche clinique en matière de chimiothérapie tente d'identifier les meilleurs schémas d'association. L'intérêt d'une chimiothérapie première, dite « néoadjuvante » ou d'« induction » et d'une chimiothérapie « adjuvante », suivant la radiochimiothérapie, a également été évalué. Les thérapies ciblées pourraient également être intéressantes en association avec la radiothérapie et avec la chimiothérapie cytotoxique. Les données actuellement disponibles sont peu nombreuses et concernent le cetuximab. Nous envisagerons successivement ces différents points. Dans tous les cas, l'objectif de la radiochimiothérapie concomitante est de guérir le cancer tout en préservant le sphincter anal et sa fonction. Dès lors, l'amputation abdominopérinéale correspond généralement à un traitement de rattrapage, réservé aux patients chez lesquels la radiochimiothérapie n'a pas permis d'obtenir une réponse complète ou en cas de récurrence locorégionale. La chirurgie peut également être indiquée en cas de complications tardives sévères (douleurs, ulcères, hémorragie, fistule, sténose rectale, fibrose extensive) chez des patients en rémission complète persistante. Il s'agit alors d'une colostomie, généralement sans amputation abdominopérinéale. Le taux de contrôle tumoral, la survie sans récurrence, la survie globale et la survie sans colostomie sont donc des paramètres essentiels de l'évaluation du traitement des formes localisées. L'évaluation de la toxicité tardive est également essentielle mais fait malheureusement défaut dans la majorité des études disponibles, et il n'existe pas de données fiables relatives à l'impact des séquelles sur la qualité de vie, ce qui est regrettable.

Démonstration de la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule

Deux essais randomisés publiés en 1996 et 1997 ont permis d'établir la supériorité de la radiochimiothérapie (RCT)

concomitante sur la radiothérapie (RT) exclusive dans ce contexte. Le plan expérimental de ces essais est résumé dans le tableau 1.

- **L'essai britannique multicentrique ACTI (Anal Cancer Trial I)** a comparé une RT exclusive à une RT associée à une chimiothérapie associant du 5-fluorouracile (5-FU) et de la mitomycine C (MMC) chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes du canal anal ou de la marge anale (74,7 % et 23,2 % de l'effectif respectivement) de stades variés (13,2 % des patients atteints d'un cancer du canal anal étaient de stade I de la classification de 1985 de l'UICC) [1]. Une réduction significative du risque d'échec de contrôle tumoral ou de récurrence locorégionale (critère principal de jugement) était observée chez les malades traités par RCT (HR = 0,54 ; IC 95 % : 0,42-0,69 ; $p < 0,0001$) (taux de contrôle local à 3 ans : 61 % *versus* 39 %). De même, la RCT était associée à une réduction significative du risque de décès par cancer du canal/de la marge anale (HR = 0,71 ; IC 95 % : 0,53-0,95 ; $p < 0,0001$). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour la survie globale (survie globale à 3 ans : 65 % *versus* 58 % ; $p = 0,25$).

Une nouvelle analyse des données de cet essai a été réalisée à l'issue d'un suivi médian de 13,1 ans correspondant à un suivi de 3585 personnes × années. Ses résultats ont été récemment publiés [2]. Elle confirme la supériorité de la RCT sur la RT exclusive en termes de réduction du risque de récurrence locorégionale (HR = 0,46 ; IC 95 % : 0,35-0,60 ; $p < 0,001$; réduction absolue de 25,3 % à 12 ans entre les 2 groupes) et d'amélioration de la survie sans récurrence (HR = 0,70 ; IC 95 % : 0,58-0,84 ; $p < 0,001$; résolution absolue de 12 % à 12 ans entre les 2 groupes) et de la survie sans colostomie (HR = 0,76 ; IC 95 % : 0,63-0,91 ; $p < 0,001$; réduction absolue de 9,5 % à 12 ans entre les 2 groupes). L'absence de différence significative pour la survie globale entre les 2 groupes s'explique par une augmentation du nombre de deuxième cancers (notamment de cancers bronchiques) observés au cours des dix années suivant le traitement chez les malades traités par RCT concomitante. Il n'existait pas de différence entre les malades des 2 groupes pour la fréquence des complications tardives : ulcères/radionécrose ; morbidité anorectale, génito-urinaire ou cutanée.

- **L'essai européen EORTC 22861**

Le plan expérimental de cet essai était quasiment superposable à celui de l'essai britannique (Tableau 1). L'effectif de patients était moindre et les tumeurs étaient majoritairement de stades T3-4N0 ou T3-4 N1-3 (46,6 % et 35,9 % de l'effectif respectivement) [3]. Là encore, la supériorité de la RCT concomitante par rapport à la RT exclusive s'exprimait pas une amélioration significative du taux de contrôle tumoral locorégional à 5 ans (68 % *versus* 50 % ; $p = 0,02$) associée à une réduction significative du taux de colostomie (40 % *versus* 72 % ; $p = 0,002$) chez les malades recevant le traitement combiné. Le traitement combiné était également associé à une amélioration significative de la survie sans événement (récurrence tumorale ; colostomie ; complication tardive sévère ou décès) ($p = 0,03$) et de la survie sans progression ($p = 0,05$) mais il n'y avait pas d'impact sur la survie globale (56 % à 5 ans

Tableau 1. Principaux essais thérapeutiques randomisés relatifs au traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localisés (cancers du canal anal principalement)

Auteur	Essai	Effectif	Plan expérimental
UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party, 1996 [1] Northover <i>et al.</i> 2010 [2]	ACT I	n = 585	<ul style="list-style-type: none"> • Bras standard : RT exclusive 2 séquences espacées de 6 semaines : i) 45 Gy/20 ou 25 fractions, puis ii) <i>boost</i> : 15 Gy RT externe ou 25 Gy curiethérapie • Bras expérimental : RCT RT : idem bras standard 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 ou 750 mg/m² de J1 à J5 les 1^{re} et dernière semaines de la première séquence de RT Mitomycine C : 1 seule injection IV à la dose de 12 mg/m² le premier jour de la chimiothérapie par 5-FU
Bartelink <i>et al.</i> 1997 [3]	EORTC 22861	n = 110	<ul style="list-style-type: none"> • Bras standard : RT exclusive 2 séquences espacées de 6 semaines : i) 45 Gy/25 fractions, puis ii) <i>boost</i> : 15 Gy (réponse complète à 6 semaines) ; ou 20 Gy (réponse partielle à 6 semaines) par RT externe ou curiethérapie • Bras expérimental : RCT RT : idem bras standard 5-FU : 750 mg/m²/j de J1 à J5 les 1^{re} et dernière semaines de la première séquence de RT MMC : 1 seule injection IV à la dose de 15 mg/m² le premier jour de la chimiothérapie par 5-FU
Flam <i>et al.</i> 1996 [4]	RTOG 87-04 / ECOG 1289	n = 310	<ul style="list-style-type: none"> Traitement « d'induction » • Bras standard : RT+5-FU RT : 45 Gy 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 les 1^{re} et 5^e semaines de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) • Bras expérimental : RT+5-FU+MMC RT : 45 Gy 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 les 1^{re} et 5^e semaines de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) MMC : 10 mg/m² le 1^{er} jour des 1^{re} et 5^e semaines (soit J1 et J29) Traitement « de rattrapage » Pour les malades des 2 groupes, 2^e séquence de RCT en cas de positivité des biopsies 4 à 6 semaines à l'issue de la séquence « d'induction » RT : 9 Gy/5 fractions 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 CDDP : 100 mg/m² à J2
Ajani <i>et al.</i> 2008 [10] ³ Gunderson <i>et al.</i> 2011 [11]*	RTOG 98-11	n = 644	<ul style="list-style-type: none"> • Bras « standard » : RT+5-FU+MMC RT : 45 Gy ± <i>boost</i> de 10-14 Gy¹ 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 les 1^{re} et 5^e semaines de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) MMC : 10 mg/m² le 1^{er} jour des 1^{re} et 5^e semaines (soit J1 et J29) • Bras « expérimental » : Chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante, correspondant à 2 cures de l'association 5-FU+CDDP précédant la RCT 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 puis de J29 à J32 CDDP : 75 mg/m² à J1 et à J29 puis, après 3 semaines RT+5-FU+CDDP RT = 45 Gy ± <i>boost</i> de 10-14 Gy¹ 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 la 1^{re} et la 5^e semaines de la RT (soit de J57 à J60, puis de J85 à J88)² CDDP : 75 mg/m² le 1^{er} jour de la 1^{re} et de la 5^e semaine de la RT (soit à J57 et à J85)²
James <i>et al.</i> 2009 [12]*	ACT II	n = 940	<ul style="list-style-type: none"> Plan factoriel 2x2 A – Radiochimiothérapie concomitante Modalité 1 : RT+5-FU+MMC RT : 50,4 Gy/28 fractions (administration continue) 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 la 1^{re} et la 5^e semaine de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) MMC : 12 mg/m² à J1 Modalité 2 : RT+5-FU+CDDP RT : 50,4 Gy/28 fractions (administration continue) 5-FU : 1000 mg/m²/j de J1 à J4 la 1^{re} et la 5^e semaine de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) CDDP : 60 mg/m² à J1 et à J29 B – Chimiothérapie adjuvante (2 cures de l'association 5-FU+CDDP administrées à 3 semaines d'intervalle, en débutant 4 semaines après la fin de la RCT) : oui versus non 5-FU : 1000 mg/m² de J1 à J4 les semaines 11 et 14 CDDP : 60 mg/m² au J1 des semaines 11 et 14
Conroy <i>et al.</i> 2009 [21]*	ACCORD 03	n = 307	<ul style="list-style-type: none"> Plan factoriel 2x2 A – Radiochimiothérapie concomitante « conventionnelle » RT : 2 séquences espacées de 3 semaines : i) 45 Gy/25 fractions, puis ii) <i>boost</i> de 15 Gy 5-FU : 800 mg/m²/j de J1 à J4 les 1^{re} et 5^e semaines de la RT (soit J1 à J4, puis J29 à J32) CDDP : 80 mg/m² à J1 et à J29 B – Randomisation n° 1 : Chimiothérapie d'induction (2 cycles de l'association 5-FU+CDDP), <i>versus</i> pas de chimiothérapie d'induction C – Randomisation n° 2 : Majoration du <i>boost</i> de radiothérapie (25 Gy), <i>versus</i> dose « conventionnelle » (15 Gy)

CDDP : Cisplatine ; RT : Radiothérapie ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; Gy = Grays ; RCT : Radiochimiothérapie ; 5-FU : 5-fluoro-uracile ; MMC : Mitomycine C ; UKCCCR : United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research

1 – *Boost* administré en cas de stade T3/T4 initial et/ou N+ et/ou T2 résiduel après administration des 45 Gy

2 – Les jours J57 et J85 correspondent au 1^{er} jour de la première et de la 5^e semaine de la radiothérapie respectivement

3 – Essai randomisé comparant 2 stratégies thérapeutiques différant à la fois par la nature de la chimiothérapie administrée en concomitance avec la radiothérapie externe (association 5-FU+MMC ou association 5-FU+CDDP) et par l'administration d'une première séquence de chimiothérapie exclusive (dite chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante) pour les malades traités par CDDP

4 – Essai avec double randomisation et plan factoriel comparant 2 modalités de radiochimiothérapie concomitante (radiothérapie externe continue combinée à une association 5-FU+MMC ou à une association 5-FU+CDDP) et testant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (2 cycles de l'association 5-FU+CDDP)

*Résultats disponibles sous la forme d'un abstract uniquement

pour l'ensemble de l'effectif ; survie médiane non atteinte). En analyse multivariée, les facteurs associés à une amélioration du contrôle tumoral correspondaient à l'absence d'envahissement ganglionnaire, l'absence d'ulcération cutanée et au traitement combiné (RCT). Le sexe féminin était associé à une tendance à l'amélioration du contrôle tumoral locorégional.

Au total, les résultats concordants de ces deux essais permettent de conclure que *l'administration d'une chimiothérapie systémique associant 5-FU et MMC en concomitance avec la radiothérapie externe permet d'améliorer significativement le contrôle tumoral locorégional et de réduire le risque de colostomie*. La rareté des évolutions métastatiques isolées, c'est-à-dire non associées ou précédées d'une évolution locorégionale, souligne l'importance du contrôle tumoral locorégional initial. Ce bénéfice est obtenu au prix d'une majoration acceptable de la toxicité aiguë, en particulier hématologique, sans majoration flagrante de la toxicité tardive, sous réserve d'une évaluation imprécise et insuffisante dans ces essais.

Quelle chimiothérapie en association à la radiothérapie pour le traitement des formes localisées ?

■ Intérêt de l'association de la MMC au 5-FU

L'essai conjoint RTOG 87-04 / EOC 1289 avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'association 5-FU+MMC par rapport à une monochimiothérapie par 5-FU administrée en concomitance avec la RT [4,5]. En pratique, des biopsies étaient réalisées 4 à 6 semaines à l'issue d'une séquence dite d'« induction » correspondant à une radiothérapie délivrée avec du 5-FU seul ou associé à de la MMC. En cas de positivité des biopsies, un complément de RT était délivré associé à une chimiothérapie associant 5-FU et cisplatine (CDDP) pour les malades des 2 groupes (Tableau 1). La chirurgie était réalisée en cas de tumeur résiduelle 4 semaines après la fin de cette nouvelle séquence thérapeutique. La supériorité de l'association 5-FU+MMC s'exprimait par une réduction significative du taux de colostomies (9 % *versus* 23 % à 4 ans ; $p = 0,002$) et par une amélioration significative de la survie sans récurrence (73 % *versus* 51 % à 4 ans ; $p = 0,0003$) et de la survie sans colostomie (71 % *versus* 59 % à 4 ans ; $p = 0,014$). Le bénéfice de l'association 5-FU+MMC apparaissait plus nettement pour les tumeurs classées T3T4 que pour les tumeurs classées T1T2 puisque la réduction du taux de colostomie associée à l'administration de la MMC n'était significative que pour les tumeurs du premier groupe. Il existait par ailleurs une tendance à l'amélioration de la survie globale avec un moindre nombre de décès rapportés à l'évolution de la maladie chez les malades traités par l'association 5-FU+MMC (15 *versus* 24). La toxicité hématologique était significativement plus marquée chez les malades traités par 5-FU+MMC. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes pour les autres toxicités aiguës ni pour les toxicités tardives.

Au total, cet essai confirme l'intérêt d'associer la MMC au 5-FU pour le traitement par RCT concomitante des

carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés. Ses résultats sont cohérents avec ceux d'études non randomisées publiées antérieurement [6] et confortent ceux des essais britanniques ACT I et de l'EORTC présentés ci-dessus qui ont établi ce schéma comme traitement de référence dans cette indication.

■ Comparaison de l'association 5-FU+CDDP à l'association 5-FU+MMC administrée de façon concomitante à la radiothérapie

La démonstration de l'efficacité de l'association 5-FU+CDDP dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de différentes localisations (en particulier œsophagienne et ORL) et les résultats encourageants d'études de phase II évaluant cette chimiothérapie associée à la radiothérapie pour le traitement du carcinome épidermoïde du canal anal [7-9] a conduit à comparer cette association à l'association de référence (5-FU+MMC) dans 2 vastes essais randomisés posant également la question de l'intérêt de la chimiothérapie d'induction pour l'essai du RTOG [10,11] et celle de la chimiothérapie adjuvante pour l'essai britannique ACT II [12].

- Le traitement standard de l'essai **RTOG 98-11** consistait en une RCT concomitante associant 5-FU+MMC dont les modalités étaient identiques à celles de l'essai RTOG 87-04/COG 1289 [10,11] (Tableau 1). Dans le bras expérimental, la chimiothérapie délivrée en concomitance avec la RT correspondait à l'association 5-FU+CDDP, et la RCT était précédée de l'administration d'une chimiothérapie dite « d'induction » (ou néoadjuvante) correspondant à 2 cycles de la même association 5-FU+CDDP. Le critère principal de jugement de cet essai correspondait à la survie sans progression. Elle n'était pas significativement différente entre les 2 groupes de patients. À 5 ans, elle était estimée à 60 % (IC 95 % : 53 %-67 %) pour les malades traités par 5-FU+MMC et à 54 % (IC 95 % : 46 %-60 %) pour les malades traités par 5-FU+CDDP ($p = 0,17$). De même, il n'y avait pas de différence significative pour le temps jusqu'à progression tumorale, ni pour la survie globale entre les 2 groupes de patients (75 % *versus* 70 % à 5 ans pour les malades traités par 5-FU+MMC et par 5-FU+CDDP respectivement ; $p = 0,10$).

En analyse multivariée, le sexe masculin, l'existence de métastases ganglionnaires cliniquement perceptibles et une taille tumorale > 5 cm correspondaient à des facteurs péjoratifs associés à une moindre survie sans récurrence et à une moindre survie globale. Il n'y avait, en revanche, pas d'impact de la modalité thérapeutique sur ces paramètres. Le taux de récurrences locorégionales à 5 ans était de 25 % dans le groupe 5-FU+MMC *versus* 33 % dans le groupe 5-FU+CDDP ; le taux de récurrences métastatiques à 5 ans était de 15 % et de 19 % dans ces 2 groupes respectivement. En ce qui concerne le taux de colostomie, il était significativement plus élevé chez les malades traités par 5-FU+CDDP (16 % et 19 % à 3 et 5 ans respectivement) que chez les malades traités par 5-FU+MMC (10 % à 3 ans ; stable, égal à 10 % à 5 ans).

L'interprétation du résultat de cet essai est délicate puisque l'objectif n'était pas seulement d'évaluer deux modalités de RCT

concomitantes mais deux stratégies thérapeutiques dont l'une comportait une chimiothérapie d'induction.

- **L'essai britannique ACT II (Anal Cancer Trial II)** a également comparé 2 modalités de RCT concomitantes comportant, soit une association 5-FU+MMC, soit une association 5-FU+CDDP. Dans tous les cas, la RT était administrée de façon continue à la dose de 50,4 Gy (28 fractions). Les modalités de la chimiothérapie concomitante sont détaillées dans le tableau 1. Elles étaient voisines de celles de l'essai RTOG 98-11 avec, cependant, 1 seule injection à de 12 mg/m² de MMC et une dose unitaire de CDDP de 60 mg/m². Cet essai posait, en outre, la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante correspondant à 2 cycles de l'association 5-FU+CDDP au moyen d'une double randomisation avec plan factoriel. Les résultats ne sont disponibles que sous forme d'abstract [12]. À l'issue de la RCT concomitante, les taux de réponses complètes étaient élevés, sans différence significative entre les 2 modalités thérapeutiques (94 % pour les malades traités par MMC *versus* 95 % pour les malades traités par CDDP ; $p = 0,53$). Ceci suggère l'absence de supériorité de l'association 5-FU+CDDP par rapport à l'association 5-FU+MMC. Les données relatives à la survie sans récurrence et à la survie globale sont préliminaires et d'interprétation délicate puisqu'elles questionnent principalement sur l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante.

Dans ces 2 essais, la toxicité hématologique était significativement plus élevée pour l'association 5-FU+MMC que pour l'association 5-FU+CDDP.

Au total, les résultats des essais RTOG 98-11 et ACT II permettent de conclure à l'absence de supériorité de l'association 5-FU+CDDP par rapport à l'association 5-FU+MMC administrée de façon concomitante à la radiothérapie pour le traitement des carcinomes de l'anus localisés. Les données de l'essai ACT II suggèrent que l'augmentation significative du taux de colostomies chez les malades traités par l'association RT-5-FU+CDDP dans le cadre de l'essai RTOG 98-11 (de même qu'une tendance en défaveur de cette association pour les autres paramètres évalués dans cet essai) est à mettre sur le compte de la chimiothérapie d'induction responsable d'un allongement de la séquence thérapeutique et d'un retard à la mise en œuvre de la RCT concomitante et pas d'une infériorité de l'association 5-FU+CDDP.

I Évaluation d'autres modalités de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Différentes études de phases II ont été publiées ou sont en cours qui visent à évaluer de nouvelles modalités de chimiothérapie administrées en concomitance avec la RT. Nous citerons les principales qui sont listées dans le tableau 2.

Modulation des schémas évalués en phase III

L'étude de phase II EORTC 22953 visait à évaluer une **nouvelle modalité d'administration de la radiothérapie et de l'association 5-FU+MMC** par rapport au schéma testé dans l'étude

EORTC 22861 décrite ci-dessus [13] : réduction à 2 semaines de l'intervalle entre les 2 séquences de radiothérapie ; infusion IV continue de 5-FU pendant toute la durée de la 1^{re} et de la 2^e séquence radiothérapie ; injection IV de MMC le premier jour de chacune des 2 séquences de radiothérapie (Tableau 2). Les résultats de cet essai étaient meilleurs que ceux de l'étude antérieure, tant en ce qui concerne la tolérance que l'efficacité (taux de réponse complète initial : 90,7 % ; taux de contrôle tumoral local et survie sans colostomie à 3 ans : 88 % et 81 % respectivement), de telle sorte que cette nouvelle modalité de RCT est finalement considérée comme le traitement de référence pour l'EORTC.

Une modification des modalités d'administration de l'**association 5-FU+CDDP** est fréquemment réalisée en pratique dans les équipes utilisant cette combinaison, caractérisée notamment par une administration fractionnée du CDDP sous la forme d'une injection quotidienne à la dose de 20 mg/m² les 4 ou 5 jours de l'administration du 5-FU.

Association MMC+CDDP

L'association RT/MMC+CDDP a été évaluée « en parallèle » de l'association RT/5-FU+MMC dans le cadre de l'étude de phase II randomisée de l'EORTC (22011-40014) dont les modalités sont résumées dans le tableau 2 [14]. La toxicité hématologique était plus fréquente chez les malades traités par l'association MMC+CDDP. Le taux de réponse tumorale objective 8 semaines après la fin de la séquence thérapeutique correspondait au critère principal de jugement de cet essai. Il était significativement plus élevé dans le groupe MMC+CDDP que dans le groupe 5-FU+MMC : 91,9 % *versus* 79,5 % respectivement. Le taux de réponse complète à 8 semaines était également plus élevé dans le groupe MMC+CDDP (73 % *versus* 59 %). L'association MMC+CDDP semble donc intéressante et mérite probablement d'être évaluée dans le cadre d'une étude de phase III.

Association 5-FU+MMC+CDDP

La combinaison 5-FU+MMC+CDDP a été testée en association à la RT dans le cadre d'une étude de phase II britannique [15]. Elle était associée à une toxicité inacceptable, en particulier hématologique, ce qui a mis un terme à son évaluation.

Association capécitabine+MMC

La démonstration de l'équivalence de la capécitabine (XELODA®) et du 5-FU administré sous la forme d'infusions intraveineuses continues dans le cadre du traitement de différentes tumeurs, en particulier gastriques et coliques [16-18], a naturellement conduit à évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de l'association capécitabine+MMC administrée simultanément à la RT pour le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal. La tolérance du traitement testé dans l'étude de phase II de Glynne-Jones *et al.* était globalement satisfaisante (Tableau 2) [19]. Après 4 semaines, la réponse clinique était complète chez 24 patients et partielle chez 4 autres (soit 77 % et 16 % de l'effectif

Tableau 2. Essais thérapeutiques de phase II relatifs au traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localisés (cancers du canal anal principalement)

Auteur	Essai	Effectif	Schéma thérapeutique
Bosset <i>et al.</i> 2003 [13]	EORTC 22861	n = 88	<ul style="list-style-type: none"> • RT : 2 séquences espacées de 2 semaines : i) 36 Gy/20 fractions (26 jours), puis ii) 23,4 Gy/13 fractions (17 jours) • CT : • 5-FU : 200 mg/m²/j en infusion IV continue pendant la durée de la RT (J1 à J26, puis de J1 à J17) • MMC : 10 mg/m² IV le 1^{er} jour de chacune des 2 séquences de RT
Matzinger <i>et al.</i> 2009 [14]	EORTC 22011-40014 Phase II randomisée	n = 88	<p>Modalité thérapeutique 1 (identique à celle de l'essai EORTC 22861) (n = 44)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT : 2 séquences espacées de 2 semaines : i) 36 Gy/20 fractions (26 jours), puis ii) 23,4 Gy/13 fractions (17 jours) • CT : • 5-FU : 200 mg/m²/j en infusion IV continue pendant la durée de la RT (J1 à J26, puis de J1 à J17) • MMC : 10 mg/m² IV le 1^{er} jour de chacune des 2 séquences de RT <p>Modalité thérapeutique 2 (n = 44)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT : 2 séquences espacées de 2 semaines : i) 36 Gy/20 fractions (26 jours), puis ii) 23,4 Gy/13 fractions (17 jours) • CT : • CDDP : 25 mg/m²/ IV de façon hebdomadaire pendant les 2 séquences de la RT (soit 7 injections au total ; dose cumulée : 175 mg/m²) • MMC : 10 mg/m² IV le 1^{er} jour de chacune des 2 séquences de RT
Glynn-Jones <i>et al.</i> 2008 [19]	« EXTRA »	n = 31	<ul style="list-style-type: none"> • RT : 50,4 Gy/28 fractions en traitement continu (modalité identique à celle de l'essai ACT II) • CT : • Capécitabine : 825 mg/m²/2 fois par jour (matin et soir) pendant toute la durée de la RT • MMC : 12 mg/m² à J1 (1 seule injection)
Eng <i>et al.</i> 2009 [20]*		n = 20	<p>Modalité thérapeutique initiale¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT : (dose totale délivrée variable en fonction du stade tumoral) : 45 Gy/25 fractions pour les stades T1 ; 55 Gy/30 fractions pour les stades T2 ; 59 Gy/32 fractions pour les stades T3T4 • CT : • Capécitabine : 825 mg/m²/2 fois par jour (matin et soir) pendant toute la durée de la RT • Oxaliplatine : 50 mg/m² IV hebdomadaire
Deutsch <i>et al.</i> 2011 [27]*		n = 16 ²	<p>Modalité thérapeutique initiale³</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT : 2 séquences espacées de 2 semaines, successivement : i) 40 Gy, puis ii) 20 Gy • Cetuximab : 400 mg/m² (dose de charge), 1 semaine avant le début de RCT (J-7), puis 250 mg/m² hebdomadaire pendant les 5 semaines de la RCT • CT : • 5-FU : 800 mg/m²/j en infusion IV de 4 jours les 1^{re} et 5^e semaines de la RT (soit J1 à J4, puis J28 à J31) • CDDP : 80 mg/m² IV le 1^{er} jour de la 1^{re} et de la 5^e semaine de la RT (soit à J1 et J28)

CDDP : Cisplatine ; CT : Chimiothérapie ; EORTC : *European Organization of Research and Treatment of Cancer* ; RT : Radiothérapie ; RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group* ; Gy : Grays ; RCT : Radiochimiothérapie ; 5-FU : 5-fluoro-uracile ; MMC : Mitomycine C

* Données disponibles uniquement sous forme d'abstract

1 – Modification du schéma thérapeutique pour toxicité en cours d'étude avec suppression de la chimiothérapie pendant la 3^e et pendant la 6^e semaine de la radiothérapie

2 – Fermeture prématurée de l'essai après inclusion de 16 patients (au lieu des 77 prévus initialement)

3 – Modification du schéma thérapeutique pour toxicité après inclusion de 10 patients : réduction de la dose du 5-FU et du CDDP

respectivement). À six mois, un contrôle tumoral était obtenu chez 28 patients, soit 90 % de l'effectif. Au total, l'association capécitabine+MMC semble intéressante et pourrait constituer une alternative à l'association 5-FU+MMC.

Association d'autres cytotoxiques

La capécitabine a également été évaluée en association avec l'**oxaliplatine** et la RT dans le cadre d'une étude de phase II [20] dont les résultats encourageants incitent à poursuivre l'évaluation de cette combinaison. Le **carboplatine** aurait également été évalué dans des schémas de RCT concomitante mais aucune donnée publiée n'est actuellement disponible.

Y a-t-il une place pour la chimiothérapie néoadjuvante, dite d'« induction », avant radiochimiothérapie concomitante pour le traitement des formes localisées ?

Le contrôle précoce de la maladie métastatique microscopique et surtout la réduction du volume de la tumeur primitive avant RCT constituent les deux principaux éléments théoriques du rationnel pour l'évaluation de la chimiothérapie d'induction.

- L'**essai français intergroupe ACCORD 03** correspond à un essai prospectif avec double randomisation et plan factoriel 2x2 évaluant l'intérêt de l'administration d'une chimiothérapie

néoadjuvante (2 cycles de l'association 5-FU+CDDP) et/ou d'une augmentation de la dose de RT délivrée (surdosage de 25 Gy) par rapport au schéma « conventionnel » [21]. Les patients inclus étaient donc traités par chimiothérapie d'induction puis traitement « conventionnel » (groupe 1) ; chimiothérapie d'induction et majoration de la dose de RT (groupe 2) ; traitement « conventionnel » seul (groupe 3) ou majoration de la dose de RT par rapport au traitement « conventionnel » sans chimiothérapie d'induction (groupe 4). La survie sans colostomie à 3 ans correspondait au critère principal de jugement de cet essai. Elle était de 83 %, 85 %, 86 % et 80 % pour les groupes 1, 2, 3 et 4 respectivement et, ni la chimiothérapie d'induction, ni la majoration de la dose de la RT n'avait d'impact sur ce paramètre. Ainsi, la survie sans colostomie à 3 ans était de 84 % pour les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante (groupes 1 et 2) et 83 % pour les patients n'en recevant pas (groupes 3 et 4). Il n'existait pas non plus de différence significative entre les patients des 4 groupes pour les différents autres paramètres testés : contrôle tumoral local ; contrôle tumoral ; survie sans événement ; survie globale et survie spécifique.

- **L'essai 98-11 du RTOG** cité précédemment a également tenté d'évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante [10,11]. Comme indiqué, ses résultats sont négatifs puisque le taux de colostomie était significativement plus élevé chez les malades traités par chimiothérapie néoadjuvante et qu'il existait, par ailleurs, une tendance en défaveur de cette modalité thérapeutique pour les autres paramètres évalués (récidives locorégionales ; survie sans récidive et survie globale). Une analyse poolée des essais 98-11 et 87-04 du RTOG a été réalisée dont les résultats ont été récemment publiés [22]. Il s'agissait d'évaluer l'impact de la durée totale du traitement sur le taux de contrôle tumoral et sur la survie des patients. En analyse multivariée, les paramètres ayant un impact significatif sur le taux d'échec local étaient les suivants : durée totale de traitement (> 53 jours *versus* ≤ 53 jours) ; modalité thérapeutique (RT/5-FU *versus* RT/5-FU+MMC) ; âge ; état général (indice de Karnofsky 60,70,80 *versus* 90,100) ; stade tumoral (T3/T4 *versus* T1/T2) ; statut ganglionnaire (Nx/N1/N2/N3 *versus* N0) et dose totale de RT délivrée à la tumeur. En revanche, la durée et l'« intensité » de la radiothérapie (définie comme le rapport dose totale délivrée à la tumeur primitive/durée du traitement) n'avaient pas d'impact sur le contrôle local après ajustement sur les autres paramètres. Il faut noter qu'il existait une corrélation entre les paramètres « durée totale du traitement > 53 jours » et « modalité thérapeutique RT/5-FU+CDDP » puisque seuls les malades traités selon cette modalité recevaient une chimiothérapie néoadjuvante responsable d'un allongement de la séquence thérapeutique. Encore une fois, il est peu vraisemblable que le type de chimiothérapie rende compte de la diminution du taux de contrôle tumoral observée dans ce groupe dans la mesure où l'essai britannique ACT II suggère une équivalence d'efficacité des combinaisons 5-FU+CDDP et 5-FU+MMC [12]. Les taux de réponses complètes après RCT, particulièrement élevés rapportés dans cet essai, pourraient être liés au mode d'administration continue de la RT permettant d'éviter la

repopulation tumorale observée dans l'intervalle des deux séquences d'irradiation délivrée au cours des stratégies conventionnelles actuelles. L'ensemble de ces données plaide en faveur de l'évaluation de schémas de RCT « courts » et intensifiés intégrant les nouvelles modalités d'administration de la RT décrite dans un autre chapitre de cette revue. De façon intéressante, la diminution du taux de contrôle tumoral locorégional avec l'allongement de la durée du traitement a déjà été rapportée dans d'autres localisations tumorales, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou [23,24] et du col de l'utérus [25,26].

Au total, il n'y a pas de place pour la chimiothérapie d'induction, préalable à la radiochimiothérapie concomitante, dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal localisés. Une telle approche serait associée à une diminution du taux de contrôle tumoral et à une augmentation du risque de colostomie en raison de l'allongement de la durée du traitement et d'un retard à la mise en route de la RCT.

Y a-t-il une place pour la chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie concomitante pour le traitement des formes localisées ?

L'essai britannique ACT II déjà cité est le seul essai randomisé à avoir évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients répondeurs à la RCT [12]. En pratique, les patients répondeurs à l'une ou l'autre des 2 modalités de radiochimiothérapie concomitante testées (RT/5-FU+MMC ou RT/5-FU+CDDP) et dont l'état général était compatible avec l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ont été randomisés en 2 bras : chimiothérapie adjuvante (2 cycles de l'association 5-FU+CDDP) ou pas de traitement complémentaire. Les résultats préliminaires de cet essai indiquent qu'il n'existe pas de différence significative entre les patients des 2 groupes pour la survie sans récidive (HR : 0,89 ; IC 95 % : 0,68-1,18 ; $p = 0,42$) et pour la survie globale (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,56-1,12 ; $p = 0,19$) et suggèrent l'absence de bénéfice du traitement adjuvant. L'interprétation de ce résultat doit être prudente compte tenu du caractère préliminaire des données communiquées, de l'absence de publication disponible et d'un possible facteur de confusion lié aux deux modalités de RCT concomitantes possibles.

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas d'argument en faveur de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ou d'un traitement de maintenance chez les malades répondeurs à la radiochimiothérapie concomitante.

Y a-t-il une place pour les « biothérapies » dans le traitement des formes localisées ?

À l'heure actuelle, seul le cetuximab a été ou est en cours d'évaluation en association avec la RCT concomitante dans le traitement des cancers du canal anal localisés. La fréquente surexpression du récepteur à l'EGF et la rareté des mutations de KRAS et de BRAF au niveau tumoral constituent un rationnel pour

l'évaluation des agents anti-EGFR dans cette indication. Les résultats de l'étude multicentrique française de phase II ACCORD 16 ont été rapportés lors du dernier congrès de l'ASCO et sont publiés sous la forme d'abstract [27]. Le cetuximab était administré en association avec du 5-FU et du CDDP simultanément à la RT (Tableau 2). L'objectif principal était d'évaluer la réponse tumorale objective (complète et partielle) 8 semaines après la fin du traitement. La toxicité induite a conduit à la fermeture prématurée de l'essai, après inclusion de 16 patients (au lieu des 77 prévus), en dépit d'une modification du schéma thérapeutique avec réduction des doses du 5-FU et de CDDP après inclusion des 10 premiers patients. Les principales toxicités étaient hématologiques (lymphopénie ; neutropénie et thrombopénie) ; cutanées (radio-épithélite et rash acnéiforme), digestives (diarrhée) et générales (fatigue). Après exclusion de 3 patients « sortis » prématurément de l'essai, la survie sans progression médiane était de 9 mois, et la survie à 1 an de 91 %. Quatre (4) patients étaient en échec de contrôle tumoral locorégional et 1 présentait une évolution métastatique. Une colostomie était réalisée chez 4 patients pour rechute locorégionale (n = 2) ou fistule (n = 2).

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de l'étude de Pfister *et al.* qui testait la même association chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou, également fermée prématurément pour toxicité inacceptable [28]. Ils ne remettent pas en cause l'intérêt de l'évaluation des agents anti-EGFR, soit en association dans le cadre d'autres schémas de RCT concomitante, soit à titre de traitement de « consolidation » à l'issue de la RCT.

À l'heure actuelle, aucune biothérapie n'a de place dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés.

■ Chimiothérapie des formes évoluées, métastatiques d'emblée ou récidivantes

Généralités et principes généraux de la prise en charge

Le mode de présentation initiale des carcinomes épidermoïdes de l'anus et les caractéristiques de leur histoire naturelle expliquent que la majorité des études se soient intéressées au traitement des formes localisées. Les données relatives au traitement des formes métastatiques sont beaucoup plus pauvres et aucune étude de phase III n'est disponible dans ce contexte. Le pronostic est sombre avec un taux de survie globale à 5 ans évalué à 18 % à partir des données de la cohorte SEER [29].

Le choix de la stratégie thérapeutique doit tenir compte de différents paramètres : état général, comorbidités, caractère symptomatique ou non (en particulier de l'atteinte pelvienne) mais, également, en cas de récurrence tumorale d'une maladie initialement localisée : modalités du traitement antérieur (caractéristiques précises de la radiothérapie pelvienne +/- inguinale ; type de chimiothérapie en cas de traitement combiné), réponse initiale au

traitement et délai entre la fin de la séquence thérapeutique et la ré-évolution tumorale. Dans tous les cas, la chimiothérapie correspond à l'élément central du traitement lorsque l'état général est compatible. La radiothérapie n'est généralement pas possible et non indiquée en cas d'antécédent d'irradiation pelvienne ; elle peut être délivrée de façon concomitante à la chimiothérapie en cas de forme d'emblée métastatique lorsque la tumeur primitive est symptomatique. La réalisation d'une colostomie de dérivation peut également être indiquée dans cette situation.

Quelle chimiothérapie cytotoxique ?

La démonstration de l'efficacité des **associations 5-FU+MMC et 5-FU+CDDP** délivrées avec la RT dans le traitement des formes localisées constitue un rationnel pour les administrer en situation évoluée, en privilégiant l'association qui n'a pas été reçue initialement. Ainsi, l'association 5-FU+CDDP correspond à la chimiothérapie recommandée par les sociétés savantes en situation métastatique (*cf.* ci-dessous), en particulier en cas de traitement antérieur par l'association 5-FU+MMC. Une nouvelle administration de la chimiothérapie délivrée initialement, en concomitance à la RT, mérite également d'être discutée en cas de réponse tumorale complète prolongée.

Dans la série rétrospective de 19 patients avec maladie métastatique (métastases d'emblée : n = 6 ; métastases métachrones : n = 13 ; localisation ganglionnaire exclusive des métastases dans 11 cas) rapportée par Faivre *et al.*, l'association 5-FU+CDDP a permis d'obtenir une réponse complète chez 1 patient et une réponse partielle chez 11 autres, soit un taux de réponses objectives de 66 % [30]. La survie médiane était de 34,5 mois ; les survies actuarielles à 1 et 5 ans de 62,2 % et 32,3 % respectivement. Deux patients étaient en réponse complète persistante 4 et 5 ans après la fin du traitement. Les métastases étaient de localisations ganglionnaires exclusives (pelviennes et rétro-péritonéales) dans les deux cas, et la chimiothérapie avait été suivie d'une exérèse chirurgicale de la lésion résiduelle dans un cas, d'une RT complémentaire dans l'autre cas.

D'autres modalités de chimiothérapie ont été évaluées dans le cadre de séries comportant de très faibles effectifs de patients. Les résultats de l'**association Vincristine, Bléomycine et Méthotrexate** à hautes doses sont décevants puisqu'une réponse partielle n'a été obtenue que chez 3 des 15 patients inclus dans la série de Wilking *et al.* au prix d'une toxicité marquée [31]. L'**association Mitomycine C, Adriamycine et Cisplatine** a permis d'obtenir une réponse tumorale partielle chez 12 des 20 patients inclus dans l'étude de phase II de Jhaver *et al.*, soit 60 % de l'effectif [32]. Une chimiothérapie de deuxième ligne associant Bléomycine et Lomustine a été administrée chez 2 patients non répondeurs. La survie globale médiane était de 15 mois et le temps médian jusqu'à progression tumorale ou décès était de 8 mois. La toxicité hématologique était significative (grades 3 et 4 chez 7 et 2 patients, soit 35 % et 10 % de l'effectif respectivement). L'**association paclitaxel, carboplatine**

et 5-FU en infusion IV continue a été administrée chez 60 patients atteints de carcinomes épidermoïdes métastatiques (carcinomes épidermoïdes bronchiques exclus ; carcinomes épidermoïdes du canal anal dans 4 cas seulement) en première (n = 12) ou en seconde (n = 48) ligne de traitement [33]. Une réponse tumorale a été objectivée chez 65 % des patients (tous types de tumeurs confondus). Elle était complète chez 15 patients (soit 25 % de l'effectif) dont 2 patients atteints de carcinome épidermoïde anal (les deux autres ayant eu une réponse partielle).

Les résultats du travail de Pathak *et al.*, présentés lors du congrès de l'ASCO GI en 2008, ne sont actuellement disponibles que sous la forme d'un résumé [34]. Il s'agit de l'évaluation rétrospective des résultats obtenus chez 40 patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal métastatique (métastases d'emblée : n = 11 ; métastases métachrones : n = 29) traités de façon hétérogène dans un seul centre. La majorité des patients (n = 23) ont bénéficié de l'administration d'une chimiothérapie systémique de première ligne comportant un sel de platine : cisplatine (n = 13), carboplatine (n = 6) ou oxaliplatine (n = 4). Le temps jusqu'à progression tumorale après la première ligne de chimiothérapie était de 19 semaines. Vingt (20) patients (50 % de l'effectif) ont reçu plus de 3 lignes de chimiothérapie. La survie médiane globale était de 38 mois. La chimiothérapie a été suivie d'une RCT concomitante chez 3 patients dont 1 est en rémission complète persistante. Cinq (5) patients répondeurs à la chimiothérapie ont eu une chirurgie secondaire de métastases. Deux (2) d'entre eux sont en rémission globale persistante.

Au total, la chimiothérapie cytotoxique correspond à l'élément central de la prise en charge des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de l'anus évolués. L'association 5-FU+CDDP est l'option généralement privilégiée en première ligne, en particulier chez les patients récidivant après un traitement initial combiné associant RT/5-FU+MMC. D'autres chimiothérapies ont été évaluées dans de petites séries. Les associations comportant du paclitaxel pourraient être intéressantes. L'administration successive de plusieurs lignes de chimiothérapie mérite d'être envisagée lorsque l'état général est compatible. De même, les indications de la radiothérapie ciblant les lésions résiduelles, voire de la chirurgie, doivent être systématiquement discutées dans le cadre de réunions de concertations multidisciplinaires en cas de réponse favorable à la chimiothérapie.

Y a-t-il une place pour les « biothérapies » pour le traitement des formes évoluées ?

La fréquente surexpression du récepteur de l'EGF et la rareté des mutations de *KRAS* et de *BRAF* au niveau tumoral constituent un rationnel pour l'évaluation des **agents ciblant le récepteur à l'EGF (EGF-R)** dans cette indication [35]. Des résultats encourageants ont été observés avec le cetuximab administré seul ou en association à l'irinotécan chez quelques patients atteints de carcinomes épidermoïdes du canal anal métastatiques, en particulier en l'absence de mutation somatique de *KRAS* [35-37]. Ils justifient

la poursuite de son évaluation et de celle du panitumumab dans cette indication. Une attention particulière devra être portée à la toxicité de ces agents, en particulier digestive, chez des patients ayant parfois une colostomie définitive.

Il n'existe actuellement aucune donnée concernant les **molécules antiangiogéniques** ou les **inhibiteurs de tyrosines-kinases** dans le traitement du carcinome épidermoïde du canal anal évolué. Les essais sont actuellement en cours qui incluent des carcinomes épidermoïdes du canal anal mais également d'autres localisations, en particulier du col utérin, des voies aéro-digestives supérieures et de l'œsophage.

Au total, l'utilisation des différents agents de « biothérapie » n'est actuellement pas recommandée pour le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal évolués. Il est cependant souhaitable de les évaluer de façon rigoureuse, en particulier les agents anti-EGFR, compte tenu des résultats préliminaires encourageants rapportés avec le cetuximab.

■ Les recommandations des sociétés savantes

Recommandations françaises

Les recommandations françaises pour la prise en charge du cancer du canal anal sont détaillées dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). La dernière version date du mois de juin 2010. Elle est disponible en ligne sur le site du TNCD (<http://tncd.org>) de même que sur les sites de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (<http://www.ffcd.fr>) et de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (<http://www.snfge.org>).

Les modalités de la prise en charge sont basées sur le stade au diagnostic, déterminé à l'issue d'un bilan d'extension minutieux. Elles ne donnent pas d'informations précises concernant les modalités de la radiothérapie.

■ Tumeurs de stade T1N0

La RT exclusive correspond au traitement de référence de ces tumeurs de petite taille sans métastase ganglionnaire.

■ Tumeurs de stade T2/3 N0/3

La majorité des tumeurs sont classées T2 ou T3 N0/3 au moment du diagnostic. Elles relèvent, en première intention, d'une RCT concomitante exclusive.

La chimiothérapie de référence correspond à l'association 5-FU+MMC.

Les modalités de la RT (dose totale délivrée, volumes d'irradiation, ...) sont conditionnées par le stade tumoral.

La chirurgie (amputation abdominopérinéale) est réservée aux patients non répondeurs. Elle est également indiquée à l'issue d'une séquence de RCT concomitante en l'absence de conservation possible d'un sphincter fonctionnel.

La RT exclusive correspond à une alternative possible (option ; niveau de recommandation : grade B) pour le traitement des tumeurs de stade « T2N0 faible » (c'est-à-dire de petite taille ≤ 3 cm, sans métastase ganglionnaire).

I Tumeurs de stade T4

Le traitement de référence de ces tumeurs correspond à une RCT néoadjuvante suivie, 6 semaines plus tard, d'une amputation abdominopérinéale. La chirurgie ne peut être évitée que chez de rares patients qui présentent une excellente réponse au traitement et qui conservent un sphincter fonctionnel.

I Tumeurs métastatiques d'emblée

Le traitement de référence dans ces situations correspond à la chimiothérapie exclusive (niveau de la recommandation : grade D). Une colostomie de dérivation est parfois indiquée dans ces situations en cas de destruction sphinctérienne avec incontinence majeure.

Recommandations européennes (ESMO=European Society of Medical Oncology : <http://www.esmo.org>) [38] **et américaines (NCC=National Comprehensive Cancer Network,** <http://www.nccn.org>) [39].

La principale différence avec les recommandations françaises concerne les plus petites tumeurs, classées T1N0, pour lesquelles la RCT concomitante exclusive correspond au traitement de référence, comme pour les tumeurs diagnostiquées à un stade plus évolué, les modalités de la radiothérapie étant cependant différentes.

Comme dans les recommandations françaises, l'association 5-FU+MMC correspond à la chimiothérapie de référence dans ces situations, en association avec la RT.

La chimiothérapie exclusive associant 5-FU+CDDP correspond au traitement de référence des formes métastatiques.

Il faut noter que si la chirurgie exclusive correspond au traitement recommandé en première intention pour le traitement des tumeurs bien différenciées de la marge anale classées T1N0, elle n'est retenue comme une option possible dans aucune des recommandations professionnelles pour le traitement des petits carcinomes épidermoïdes du canal anal.

■ Références

1. UKCCCR Anal Cancer Trial working party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin C. *Lancet* 1996;348:1049-54.
2. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemotherapy for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR anal cancer trial. *Br J Cancer* 2010;102:1123-8.
3. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, 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;15:2040-9.
4. Flam M, John M, Pajak T, 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 III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
5. John M, Flam M, Berkey B, et al. 5-year results and analyses of a phase III randomized RTOG/ECOG chemoradiation protocol for anal cancer. Alexandria VA. *Proc ASCO* 1998;989 (abstract).
6. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-FU with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-25.
7. Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, et al. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993;27:209-15.
8. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al. Treatment of anal carcinoma with high-dose radiation and concomitant fluorouracil-cisplatin: long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998;46:249-56.
9. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, et al. Initial results of a phase II trial of high-dose radiation therapy, fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:745-9.
10. 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.
11. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of U.S. GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Disease-free and overall survival with RT+5FU-mitomycin versus RT+5FU-cisplatin. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):4005(abstract).
12. James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACTII). *J Clin Oncol* 2009;27(18 suppl):4009(abstract).
13. Bosset JF, Roelofsen 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.
14. Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L, et al. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014. *Eur J Cancer* 2009;45:2782-91.
15. James RD, David C, Neville D, et al. Chemoradiation and maintenance chemotherapy for patients with anal carcinoma: a phase II trial of the UK-coordinating committee for cancer research (UKCCCR) anal cancer trial working party. *J Clin Oncol* 2000;19:1045(abstract).
16. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
17. Reddy GK. Efficacy of adjuvant capecitabine compared with bolus 5-fluorouracil/leucovorin regimen in Dukes C colon cancer: results from the X-ACT trial. *Clin Colorectal cancer* 2004;4:87-8.
18. Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus

- leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.
19. 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;72:119-26.
 20. Eng C, Chang GJ, Das P, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOX-RT) for squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2009; 27(15suppl):4116(abstract).
 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 ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(15suppl):4033(abstract).
 22. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of radiation therapy oncology group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-6.
 23. Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol* 2002;2:693-701.
 24. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-54.
 25. Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-6.
 26. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-7.
 27. Deutsch E, Lemanski C, Paris E, 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(15suppl):4098(abstract).
 28. Pfister DG, SU YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin and concomitant boost radiotherapy for locally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-8.
 29. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
 30. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999;86:861-5.
 31. Wilking N, Petrelli N, Herrera L, et al. Phase II study of combination bleomycin, vincristine and high-dose methotrexate (BOM) with leucovorin rescue in advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:300-2.
 32. Jhawer M, Mani S, Lefkopoulou M, et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and Bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An eastern cooperative oncology group study E7282. *Invest New Drugs* 2006;24:447-54.
 33. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Meluch AA, et al. 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;92:642-9.
 34. Pathak P, King BT, Ohinata A, et al. The treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal: a single institution experience. *ASCO GI Cancer Symposium* 2008;352(abstract).
 35. Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, et al. The Role of EGFR Inhibitors in the Treatment of Metastatic Anal Canal Carcinoma: A Case Series. *J Oncol* 2011, Article ID 125467, 5 pages.
 36. Lukan N, Ströbel P, Willer A, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009;77:293-9.
 37. Phan LK, Hoff PM. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007;50:395-8.
 38. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl5): v87-92.
 39. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson 3rd AB, et al. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Comp Cancer Netw* 2010;8:106-20.

POINTS FORTS

Carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés

- La RCT est supérieure à la RT exclusive. Elle permet d'améliorer le contrôle tumoral et de diminuer le taux de colostomies.
- L'association 5-FU+MMC est supérieure à une monothérapie par 5-FU et au moins équivalente à l'association 5-FU+CDDP. Elle correspond à la chimiothérapie de référence, en association à la RT.
- Des modalités de chimiothérapie « dérivées » des modalités validées dans les études de phase III sont fréquemment utilisées en pratique en association avec la RT : infusion intraveineuse continue et prolongée de 5-FU ; substitution du 5-FU par la capécitabine ; fractionnement des doses du CDDP en cas d'utilisation de la combinaison 5-FU+CDDP.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie d'induction avant RCT concomitante. Cette stratégie est vraisemblablement délétère (diminution du taux de contrôle tumoral) du fait d'un allongement de la séquence thérapeutique et d'un retard à la mise en œuvre de la RCT.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie adjuvante chez les patients répondeurs à la RCT concomitante. L'efficacité de cette stratégie n'a pas été démontrée dans la seule étude de phase III disponible.
- Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'indication des « biothérapies » en association à la RCT. L'association du cetuximab à la combinaison RT / 5-FU+CDDP a conduit à une toxicité sévère et inacceptable.

Carcinomes épidermoïdes du canal anal métastatiques d'emblée ou récidivant

- La chimiothérapie cytotoxique correspond à l'élément central de la prise en charge. L'association 5-FU+CDDP est l'option généralement privilégiée en première ligne, en particulier chez les patients récidivant après un traitement initial combiné associant RT/5-FU+MMC.
- L'administration successive de plusieurs lignes de chimiothérapie mérite d'être envisagée lorsque l'état général est compatible. Surtout, les indications de RT complémentaire ciblant les lésions résiduelles, voire de chirurgie, doivent être systématiquement discutées en cas de réponse favorable à la chimiothérapie.
- Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'indication des « biothérapies » dans le traitement des formes évoluées mais la place de ces agents, administrés seuls ou en association à la chimiothérapie, mérite d'être évaluée dans cette indication.