

LE CANCER DU CANAL ANAL :

ÉPIDÉMIOLOGIE, BILAN, TRAITEMENT ET FUTUR

LALLEMAND F (1), TROISFONTAINE F (2), LAMANDE M (1), COUCKE PH A (1)

RÉSUMÉ : Bien que rares (environ 2 % des tumeurs digestives), les tumeurs du canal anal restent une pathologie à ne pas négliger. Elles sont souvent sous-diagnostiquées en raison de la région touchée et de la symptomatologie non spécifique, et confondues avec des pathologies plus fréquentes et bénignes comme des hémorroïdes ou des fissures anales. Le traitement de ces tumeurs repose principalement sur la radio-chimiothérapie, afin d'éviter une prise en charge chirurgicale lourde qui reste l'option de sauvetage. Cet article a pour but de passer en revue l'épidémiologie, le diagnostic, la prise en charge, le suivi et les futurs développements pour ces cancers.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie - Canal anal - Cancer - Chimiothérapie

ANAL CANAL CANCER :

EPIDEMIOLOGY, WORK-UP, TREATMENT AND PERSPECTIVE

SUMMARY : Although rare, around 2 % of digestive tumours, anal canal tumours remain a pathology that should not be neglected. These are frequently underdiagnosed due to the affected region and the symptoms that can be confused with more common and benign pathologies such as haemorrhoids or anal fissures. The treatment of these tumours is mainly based on radio-chemotherapy to avoid heavy surgical treatment which remains the salvage option. This article aims to review the epidemiology, diagnosis, management, monitoring and future developments for these cancers.

KEYWORDS : Radiotherapy - Anal canal - Cancer - Chemotherapy

INTRODUCTION

Le cancer du canal anal reste une entité rare parmi les cancers, avec une incidence inférieure à 3 % des cancers digestifs. On constate malgré tout une augmentation annuelle de 2 % sur les 30 dernières années. Ce cancer se situe au niveau terminal du tube digestif sur une portion de +/- 4 cm située entre le rectum et l'anus. Dans plus de 90 % des cas, l'histologie revient positive pour un carcinome épidermoïde. D'autres histologies existent, mais sont rares comme les adénocarcinomes ou tumeurs neuroendocrines. Rarement métastatique d'emblée, seulement 5-10 % des cas, ce cancer se traite généralement par une association de radiothérapie et chimiothérapie par mitomycine et 5-FU depuis les années 1990. Les résultats dépendent du stade, mais avoisinent les 70 % de réponse complète. Hormis dans des petites lésions débutantes, la chirurgie reste un traitement de sauvetage en raison du geste lourd que représente une amputation abdomino-périnéale.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES

On peut remarquer une augmentation du cancer du canal anal en Europe, en Amérique et en Australie contrastant avec peu de changement en Asie (1). En Europe, on estime

l'incidence à 2 pour 100.000 personnes par an chez les femmes et de 1 pour 100.000 personnes par an chez les hommes. Le nombre de décès estimés par année est de 0,28 pour 100.000 personnes selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour 2020 (2). Notons que la prévalence de ce cancer est dans la tranche d'âge des plus de 65 ans, avec une proportion de femmes plus importante. Ce ratio est expliqué par la prévalence du papillomavirus (HPV) de type 16 retrouvé dans 89 % des cancers de l'anus. Une étude récente a également démontré que le tabagisme était associé à une prévalence, une incidence et une persistance plus longues du virus HPV en comparaison aux individus n'ayant jamais fumé (3). Comme autres facteurs de risque, on peut retrouver l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les rapports sexuels anaux, le nombre de partenaires et l'âge. Dans plus de 90 % des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade localisé. Les symptômes principaux sont la douleur lors de l'exonération des selles, la sensation de présence d'une masse anale, les rectorragies, la présence de glaires dans les selles et la modification du transit (4).

BILAN

Afin d'opter pour le traitement adéquat, la stadification de la lésion est essentielle, ainsi que l'obtention d'une histologie. Dans la majorité des cas, l'histologie retrouvée est un carcinome épidermoïde. D'autres histologies peuvent être mises en évidence, mais dans une proportion très faible et ne sont pas abordées dans cet

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Oncologie Médicale, CHU Liège, Belgique.

article. La classification TNM est illustrée dans le **Tableau I** et dépend principalement de la taille de la tumeur (pour le T de TNM). Le bilan comprend donc une biopsie chirurgicale, une imagerie du pelvis par IRM pour stadifier la lésion et évaluer la présence de possibles adénopathies, un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour évaluer la présence éventuelle de lésions à distance et, enfin, un examen gynécologique chez la femme afin d'exclure un envahissement du vagin, ou une deuxième lésion synchrone de la sphère gynécologique. En effet, comme les facteurs de risque des tumeurs du col utérin sont assez similaires, il n'est pas rare d'être confronté à une double néoplasie.

TRAITEMENTS

La chirurgie, consistant en une amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive, est généralement un traitement de sauvetage en cas d'échec après radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, sauf pour les lésions débutantes de la marge anale aisément résécables sans séquelles fonctionnelles. Le traitement des cancers du canal anal consiste en une radiothérapie seule pour les lésions stadifiées T1N0M0. Pour tous les autres stades plus avancés, une association de radiothérapie et de chimiothérapie est réalisée. Il en va de même pour les stades métastatiques, afin d'essayer de garantir un contrôle local et d'éviter une évolution péjorative des symptômes locaux.

Le versant chimiothérapie est composé de 5-FU et de mitomycine C. Ces deux produits sont administrés différemment. Pour la mitomycine, il s'agit d'une administration à la semaine 1 et 5. Concernant le 5-FU, l'administration est réalisée soit simultanément à la mitomycine,

soit en administration continue à l'aide d'une pompe pendant toute la durée du traitement. Des schémas de chimiothérapie avec des sels de platines ont été testés, mais se sont avérés moins efficaces que la mitomycine tout en étant plus toxiques (5).

Concernant la radiothérapie, le fractionnement et la dose peuvent varier en fonction du stade de la maladie. Le traitement est composé de deux parties. La première partie vise à traiter prophylactiquement les aires inguinales, iliaques internes, externes et communes, du mésorectum et les fosses ischio-rectales. La seconde partie consiste en un surdosage des parties macroscopiquement envahies par la tumeur, à savoir la tumeur à proprement parler ainsi que les éventuelles adénopathies positives. Dans les stades localisés, T1-T2 N0, la dose prophylactique est généralement de 30 à 36 Gy en 20 fractions et la dose sur la tumeur monte jusqu'à une dose de 60 Gy en 30 à 33 fractions. Dans les stades avancés, T3-4 N0 ou T1-4 N+, la dose prophylactique monte jusqu'à 45 Gy en 25 fractions avec la même dose sur les volumes macroscopiquement envahis. Il existe également des schémas où les deux volumes sont irradiés en même temps avec des doses différentes. Les différents schémas sont repris dans le **Tableau II**.

Le cancer du canal anal reste un cancer de relativement bon pronostic, avec une survie à 5 ans variant de 75 à 90 % pour les stades localisés et de 18 % pour les stades métastatiques. Les taux de survie sans colostomie sont principalement déterminés par l'invasion locale de la tumeur, avec respectivement, pour les T1, T2, T3 et T4, des taux de 85, 79, 58 et 38 % (6). Il est à noter également que l'interruption du traitement de plus de 3 jours et l'absence de mitomycine en tant que chimiothérapie sont des facteurs influençant négativement le risque de récurrence locorégionale (6).

En cas de récurrence locorégionale (ce qui est observé chez environ 30 % des patients), le traitement préconisé reste la chirurgie avec une amputation abdomino-périnéale. Les résultats de cette dernière montrent une survie à 5 ans variable de 30 à 60 %. En cas de récurrence locale après radio-chimiothérapie, la radiothérapie n'a qu'un rôle très limité.

On retrouve une toxicité aiguë, c'est-à-dire pendant le traitement, principalement sous forme d'une dermatite de grades 2 à 4 au niveau du pli interfessier, de diarrhées, voire de rectite radique, ainsi qu'une possible cystite radique. Ces effets secondaires se résolvent généralement en 2 à 4 semaines après la fin du

Tableau I. Classification TNM des cancers du canal anal

Stade	Tumeur (T)	Adénopathie (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T1-2	N1	M0
IIIA	T3	N0-1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau II. Schémas de traitement en fonction de la stadification de la tumeur

	T1N0	T2-4N0	T1-4N1-3
Chimiothérapie concomitante (5-FU + mitomycine C)	Non	Oui	Oui
Radiothérapie pelvienne	36 Gy/20 fractions	36 Gy/20 fractions ou 45 Gy/25 fractions	45 Gy/25 fractions
Irradiation inguinale	En option	Oui	Oui
Boost	23,4 Gy/13 fractions	23,4 Gy/13 fractions ou 14,4 Gy en 8 fractions	14,4 Gy en 8 fractions
Schéma de boost intégré	Non	45-60 Gy en 30 fractions	45-60 Gy en 30 fractions

traitement. Comme effets tardifs, on peut observer de la diarrhée de grades 2 et 3 dans 7 et 6 % des cas, une rectite radique de grades 2 et 3 dans 8 et 7 %, une dysfonction sphinctérienne de grades 2 et 3 dans 6 et 2 %, ainsi que des manifestations indésirables urinaires (pollakiurie, nycturie, capacité vésicale réduite, impériosité vésicale, ...) et/ou vaginales (sécheresse, dyspareunie, sténose, ...) de grades 2 et 3 dans 18 et 19 % des cas. Pour toutes ces raisons, la prise en charge sur le plan sexologique est importante (6).

Le soutien pendant le traitement reste un élément essentiel, avec un impact positif sur le résultat de ce dernier. Il a été récemment démontré que la survie pouvait passer de 75 % à 51 % à 5 ans selon que le patient est marié ou veuf, et également des taux de 70 et 62 % si le patient est divorcé ou célibataire. Concernant le taux de survie spécifique lié au cancer, les chiffres sont de 80,7 %, 79,6 %, 70,1 % et 68,0 % selon que l'on soit marié, divorcé/séparé, célibataire ou veuf (7).

SUIVI

Le but du suivi est de pouvoir observer ou détecter le plus rapidement possible l'apparition d'une récurrence locale ou à distance, et les éventuelles toxicités du traitement. Dans le cadre des néoplasies du canal anal, la majorité des récurrences survient dans les deux premières années et un tiers peut être traité, à visée curative, par une chirurgie de type amputation abdomino-périnéale. Le suivi clinique se fait à partir de 8-10 semaines post-traitement et jusqu'à disparition complète de la tumeur, ce qui peut survenir jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Par la suite, le suivi est réalisé tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Les différents intervenants du traite-

ment (oncologue, radiothérapeute, ...) revoient le patient régulièrement, tous les 3 à 6 mois, avec réalisation d'un examen clinique complet à chaque visite médicale. Une rectoscopie et une IRM pelvienne sont réalisées tous les 6 mois, ainsi qu'un bilan à distance par scanner thoraco-abdomino-pelvien une fois par an.

PERSPECTIVES

En termes de traitement, l'immunothérapie semble très prometteuse dans le cancer du canal anal. Dans une étude sur plusieurs tumeurs présentant une surexpression du PDL1, le pembrolizumab a permis d'obtenir une réponse objective chez 17 % des patients et un contrôle de la maladie dans 58 % des cas (8). La KEYNOTE 158 (9) - dont la focalisation portait sur des carcinomes épidermoïdes du canal anal intolérant aux traitements standards ou en cas de non-réponse à ces derniers - a montré un taux de réponse de 15 % chez les patients PDL1 positifs et de 3 % chez les patients négatifs. De nouvelles études seront nécessaires pour trouver la place de l'immunothérapie dans le cancer du canal anal.

Concernant la prévention du cancer du canal anal, il est actuellement bien démontré que le virus HPV est retrouvé dans près de 90 % des cancers épidermoïdes. Un vaccin est disponible depuis une vingtaine d'années contre 9 souches de ce virus (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) sur le plan oncologique, les souches 16 et 18 sont responsables de la majorité des cancers médiés par l'HPV, suivies des souches 31/33/45/52 et 58. Ce vaccin est maintenant généralisé dans les deux sexes et devrait permettre de diminuer l'incidence des cancers anaux au même titre que les cancers du col utérin, vaginaux, vulvaires, péniliens et de la sphère ORL (10).

CONCLUSION

Le cancer du canal anal reste une entité rare dont la majorité des cas sont des carcinomes épidermoïdes, très fréquemment associés à l'HPV. Le traitement de ce cancer a évolué de façon majeure aux cours des précédentes décennies. La composition standard dans les stades non métastatiques reste l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie comprenant du 5-FU et de la mitomycine C. L'immunothérapie semble être une voie prometteuse, mais sa place reste à définir dans des futures études dont les résultats sont très attendus. Quant à la vaccination contre l'HPV, cette dernière pourrait, à l'avenir, permettre une nette réduction des carcinomes épidermoïdes du canal anal pour les prochaines générations.

BIBLIOGRAPHIE

- Hoff PM, Coudry R, Moniz CM. Pathology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;**26**:57-71.
- Anus Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. 2020 [consulted 2023 Sep 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10-Anus-fact-sheet.pdf>
- Umutoni V, Schabath MB, Nyitray AG, et al. The association between smoking and anal human papillomavirus in the HPV infection in men study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;**31**:1546-53.
- Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, et al. Anal cancer: the past, present and future. *Current Oncol* 2023;**30**:3232-50.
- Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 Phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;**30**:4344-51.
- de Meric de Bellefon M, Lemanski C, Castan F, et al. Long-term follow-up experience in anal canal cancer treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy: clinical outcomes, patterns of relapse and predictors of failure. *Radiother Oncol* 2020;**144**:141-7.
- Yang T, Xiao H, Sun F, Guo X. Impact of marital status at diagnosis on the survival of patients with anal canal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022;**37**:2335-45.
- Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017;**28**:1036-41.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEY-NOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;**21**:1353-65.
- Athanasiou A, Bowden S, Paraskevasidi M, et al. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;**65**:109-24.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lallemand F, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
Email : flallemand@chuliege.be