

Treatment of anal  
cancer in 2019

Gaël Goujon  
Laurent Abramowitz

Hôpital Bichat, Service  
d'hépatogastroentérologie et de  
cancérologie digestive, 46 rue Henri  
Huchard, 75018 Paris

@ Correspondance : G. Goujon  
gael.goujon@aphp.fr

## Prise en charge du cancer de l'anus en 2019

### ▼ Résumé

Le cancer de l'anus est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Une infection à *Human Papilloma Virus* (HPV) est trouvée dans plus de 90 % des cas. Son incidence est faible mais augmente de façon continue, notamment chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tout particulièrement chez les homosexuels masculins.

Le diagnostic histologique repose sur les biopsies réalisées lors de l'examen proctologique. Les progrès techniques et la meilleure accessibilité rendent indispensable l'IRM ano-rectale dans le bilan d'extension locorégional, en complément du scanner thoraco-abdomino-pelvien. La tomographie à émission de positons au 18-FDG (TEP-18-FDG) est presque systématique et l'échoendoscopie ano-rectale reste intéressante pour les petites tumeurs. La recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est devenue obligatoire avant administration d'un traitement à base de 5-FU. Le bilan du terrain ne doit pas être oublié : infection VIH et comorbidités associées, recherche d'autres cancers HPV-induits, évaluation de la continence anale.

Le cancer de l'anus est localisé dans la majorité des cas et le traitement de référence est une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie. Les progrès technologiques récents de la radiothérapie ont permis d'améliorer sa tolérance et d'augmenter son efficacité. La chimiothérapie exclusive n'est utilisée que pour les formes métastatiques ou inopérables. Des données récentes permettent de proposer plusieurs protocoles de traitement en première ligne. La chirurgie n'est proposée qu'en cas de progression ou de récurrence locale après radiothérapie. Les anticorps anti-EGFR et l'immunothérapie sont les voies d'avenir les plus avancées.

• **Mots clés** : cancer de l'anus, HPV, VIH, radiothérapie, chimiothérapie

### ▼ Abstract

*Anal cancer is a squamous cell carcinoma in the greatest majority of the cases. Human papillomavirus (HPV) infection is found in more than 90% of cases. It is a rare cancer but its frequency increases, particularly among patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), especially men who have sex with men. The histological diagnosis relies on biopsies during clinical proctologic examination. Technological progress and improved accessibility make essential anorectal magnetic resonance imaging (MRI) for locoregional workup, on top of all body CT-scan. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG PET/CT) is nearly always realised and anorectal ultrasonography remains interesting for small tumors. DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) deficiency screening became mandatory before 5-FU-based treatments. HIV status, HIV-related comorbidities, other HPV-induced cancers and anal continence assessment must be also searched. Anal cancer is localized in the great majority of the cases and the reference treatment for these forms is radiation therapy combined with chemotherapy. Systemic chemotherapy is used for metastatic or inoperable forms. Recent data allow us to propose several chemotherapy regimens in first line.*

Pour citer cet article : Goujon G, Abramowitz L. Prise en charge du cancer de l'anus en 2019. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 781-792. doi : 10.1684/hpg.2019.1835

*Salvage surgery is indicated in case of local progression or recurrence after chemoradiotherapy. The anti-epidermal growth factor receptor antibodies and immunotherapy are most advanced therapeutic perspectives.*

• **Key words:** anal cancer, human papillomavirus, human immunodeficiency virus, radiation therapy, chemotherapy

## Introduction

Les cancers de l'anus comprennent à la fois les cancers du canal anal et ceux de la marge anale, respectivement pour 85 % et 15 % des cas. Ce sont des tumeurs peu fréquentes, représentant environ 1,5 % des cancers digestifs, avec 4 153 cas en France en 2013 (dont 1661 nouveaux cas) [1]. L'incidence standardisée sur l'âge et la population mondiale est comprise entre 0,2 et 1,3 pour 100 000 chez les hommes et entre 0,2 et 2,1 pour 100 000 chez les femmes. Il existe une prédominance féminine, avec un sex-ratio F/M compris entre 1,5 et 3. L'incidence augmente progressivement avec l'âge à partir de 40 ans avec un pic à 60 ans. On note une augmentation continue de cette incidence depuis les années 1980.

Le principal facteur causal de ce cancer est l'infection à *Human Papilloma Virus* (HPV) à haut risque oncogène (HPV 16, 18, 31, 33), détectée dans plus de 90 % des cas. La co-infection par plusieurs génotypes concerne près de 2/3 des patients et le 16 reste largement prédominant.

La prévalence du cancer de l'anus a augmenté ces trente dernières années de façon parallèle à l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans ce cadre, le sous-groupe le plus à risque est celui des homosexuels masculins infectés. Dans cette population, l'incidence est de 75 à 137/100 000 patients-années. Cette incidence est plus élevée que celle du cancer du col utérin et représente un risque près de 100 fois supérieur à celui de la population générale [2]. Sa prévalence ne diminue pas avec l'introduction des thérapies antirétrovirales, elle augmente plutôt avec l'allongement de l'espérance de vie. Les femmes infectées par le VIH sont également à risque, ce d'autant qu'elles ont un antécédent de dysplasie cervicale de haut grade ou de cancer du col utérin.

Les autres facteurs de risque connus sont l'immunosuppression (patients transplantés recevant des immunosuppresseurs), la multiplicité des partenaires sexuels (> 10 au cours de la vie), la sexualité anale, le tabac et les antécédents de condylomes ano-génitaux et de cancer cervico-vulvo-vaginal.

Le dépistage du cancer anal figure ainsi dans les Recommandations nationales du Groupe d'experts sur la prise en charge de l'infection par le VIH en France depuis 2006 (rapports Yéni puis Morlat, avec une dernière version en 2017 sur ce thème). Il concerne les patients séropositifs homosexuels masculins et tous les patients avec antécédents de dysplasie du col ou de condylomes ano-génitaux (tableau 1). Ce dépistage est le seul recommandé en France, on pourrait se demander s'il ne serait pas utile chez les non-infectés par le VIH,

les immunodéprimés iatrogènes, les homosexuels avec très nombreux partenaires et les femmes avec antécédents de dysplasie de haut grade ou de cancer du col utérin. La prévention primaire par la vaccination anti-HPV reste encore trop limitée en France et la couverture vaccinale du principal groupe choisi (filles entre 11 et 14 ans, avec possibilité de rattrapage ultérieur) est médiocre, de l'ordre de 20 à 25 %.

**Le principal facteur causal du cancer de l'anus est l'infection à Human Papilloma Virus à haut risque oncogène (principalement 16 et 18, avec possibilité de coexistence de plusieurs génotypes)**

## Diagnostic

Les symptômes du cancer de l'anus ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans toutes les maladies proctologiques. Les plus fréquents sont les saignements, le prurit ou la sensation voire l'autopalpation d'un corps étranger intra-anal. De façon plus rare, les symptômes

**TABLEAU 1** • Dépistage (prévention secondaire) du cancer de l'anus et prévention primaire (vaccination). Rapport Morlat (mise à jour 2017).

<p><b>Population :</b> Patients infectés par le VIH remplissant les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes</li> <li>– Toute personne ayant des antécédents de condylomes ano-génitaux</li> <li>– Femmes ayant présenté une dysplasie cervicale quel que soit le grade ou un cancer du col utérin</li> </ul>
<p><b>Modalités :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Examen de la marge anale, toucher rectal et anoscopie à l'œil nu</li> <li>– 1 fois par an au minimum si présence d'anomalie, au cas par cas sinon</li> <li>– Recherche systématique en consultation de médecine infectieuse d'une symptomatologie anale et orientation en consultation de proctologie de tout patient symptomatique</li> </ul>
<p><b>Prévention primaire (recommandations du Haut Conseil de Santé Public, février 2017) : vaccin anti-HPV quadrivalent :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Filles entre 11 et 14 ans</li> <li>– Garçons infectés par le VIH, entre 11 et 19 ans</li> <li>– Garçons et filles immunodéprimés (hors VIH), entre 9 et 19 ans</li> <li>– Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, entre 14 et 26 ans (accès dans les CeGIDD et les centres de vaccination)</li> </ul>

CeGIDD : centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic.

sont plus invalidants, comme des suintements, des douleurs ou une incontinence. Le diagnostic peut aussi être fait suite à la découverte d'adénopathies inguinales suspectes. Le cancer de l'anus peut aussi être asymptomatique et être découvert de façon fortuite sur l'analyse anatomopathologique d'une pièce d'hémorroïdectomie ou suite à la résection d'un condylome.

**/// Les symptômes du cancer de l'anus ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans toutes les maladies proctologiques ///**

La présentation clinique est polymorphe, avec des formes bourgeonnantes, des formes planes, irrégulières ou encore des formes fissuraires qui sont les difficiles à diagnostiquer.

L'examen proctologique permet d'apprécier la masse anale et de réaliser des biopsies : inspection de la marge anale, toucher rectal et si besoin toucher vaginal, palpation des aires ganglionnaires inguinales, puis anoscopie. Les éléments d'intérêt doivent être rapportés sur un schéma daté (siège de la tumeur, taille rapport avec le sphincter externe, le muscle puborectal et la cloison recto-vaginale, présence d'adénopathies inguinales) (TNCD 2016, Thésaurus National de Cancérologie Digestive).

**/// Les éléments d'intérêt doivent être rapportés sur un schéma daté (siège de la tumeur, taille rapport avec le sphincter externe, le muscle puborectal et la cloison recto-vaginale, présence d'adénopathies inguinales) ///**

Les cancers de la marge anale sont plus rares et sont considérés comme des tumeurs cutanées par l'OMS. Ils relèvent régulièrement d'une prise en charge chirurgicale. En ce qui concerne le canal anal, les carcinomes épidermoïdes représentent 95 % des cas. Ils peuvent être à grandes cellules kératinisants, à grandes cellules non kératinisants (transitionnel) ou basaloïdes. Les adénocarcinomes sont rares et ne sont pas distinguables des cancers du bas rectum.

Le diagnostic anatomopathologique nécessite des biopsies multiples pour ne pas sous-estimer des lésions (secteurs en dysplasie de haut grade) et il n'est parfois pas possible d'affirmer le caractère invasif. Les macrobiopsies doivent toutefois être réalisées avec précaution en raison du risque d'atteinte sphinctérienne. L'exérèse d'une lésion à visée diagnostique et/ou de cytoréduction avant radiochimiothérapie pourrait être un facteur de mauvais pronostic et doit donc être évitée dans la mesure du possible.

A *contrario*, il est primordial de faire la preuve du carcinome invasif (franchissement de la membrane basale) et ne pas prendre le risque d'irradier une lésion en dysplasie de haut grade. L'échoendoscopie anale peut

aider à caractériser les lésions de petite taille et préciser leur situation par rapport à l'appareil sphinctérien. Si les biopsies ne montrent qu'une dysplasie de haut grade (pré-néoplasique) et que la lésion n'envahit pas le sphincter interne en échoendoscopie (lésion dite uT1), il devient alors difficile de différencier par la simple imagerie, une lésion intra-épithéliale ou pré-néoplasique, d'un carcinome épidermoïde invasif.

Dans le cas des néoplasies intra-épithéliales, la prise en charge relève d'un traitement chirurgical, de l'électrocoagulation, ou de la surveillance par anoscopie idéalement en haute résolution. Dans le cas d'un carcinome épidermoïde invasif, se situant le plus souvent au niveau de la ligne pectinée, un traitement à base de radiothérapie est indiqué. La radiothérapie compromettant fortement le suivi et le traitement des lésions pré-néoplasiques, tout comme la prise en charge d'un éventuel carcinome invasif ultérieur, il est donc indispensable d'exiger une analyse histologique auprès d'un expert afin de s'assurer du caractère invasif ou non du carcinome avant toute radiothérapie.

Dans la dernière classification TNM et la classification OMS des tumeurs digestives de 2010, le stade pTis (*in situ*) est désigné par quatre termes synonymes : carcinome *in situ* = maladie de Bowen = HSIL (*High grade Squamous Intra-epithelial Lesion*) = AIN II-III (*Anal Intra-epithelial Neoplasia*, grade II, III).

Ces lésions peuvent être dépistées histologiquement par la réalisation de biopsies dirigées ou cytologiquement par la réalisation de frottis. Dans un souci de clarifier et d'unifier les différentes terminologies, il a récemment été proposé par le Collège américain des pathologistes et la Société américaine de pathologie cervico-utérine une classification plus « universelle » de ces lésions pré-néoplasiques : le « LAST project » (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), dont les correspondances sont résumées dans le [tableau 2](#) [3].

Le caractère invasif d'un carcinome est quant à lui défini histologiquement par le franchissement de la membrane basale, et une invasion du chorion sous-jacent. Dans le cas des lésions très exophytiques, une simple biopsie ne permet pas toujours de « rapporter » la profondeur et d'identifier le franchissement de la basale. Il peut alors être intéressant, dans ces cas-là, de pratiquer une macrobiopsie voire une chirurgie d'exérèse par un proctologue formé qui fera alors une résection complète le long du sphincter interne et transmettra en anatomopathologie une pièce étalée et orientée.

**/// Dans le cas des lésions très exophytiques, une simple biopsie ne permet pas toujours d'identifier le franchissement de la membrane basale ///**

Le compte rendu anatomopathologique de ces pièces d'exérèse devra préciser si oui ou non il existe un franchissement de la membrane basale. Dans ce cas,

TABLEAU 2 • Correspondance des terminologies utilisées dans les lésions induites par l'HPV au niveau anal.

LAST	Bethesda (cytologie)	AIN	Dysplasie
LSIL/AIN 1	LSIL	Condylome acuminé AIN 1	Légère
HSIL/AIN 2-3	HSIL	AIN 2 AIN 3	Modérée Sévère Carcinome <i>in situ</i>

AIN : Anal Intraepithelial Neoplasia ; LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion ; HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion. Le terme de maladie de Bowen est employé pour certaines formes d'AIN3 en zone cutanée.

le diagnostic de carcinome épidermoïde invasif pourra être porté et le compte rendu devra alors préciser le degré de différenciation, la mesure de l'infiltration en profondeur, l'extension horizontale, l'état des marges de résection et la présence ou l'absence d'embolie vasculaire.

Certains marqueurs, même s'ils ne sont pas indispensables au diagnostic, pourraient apporter des informations pronostiques, comme par exemple la présence au niveau de la biopsie d'inclusions virales d'HPV, la surexpression de l'oncogène p16 ou de la p53 qui ont été associés à un meilleur pronostic dans le cadre d'un traitement par radiochimiothérapie exclusive [4].

**/// Pour les petites lésions, il est primordial de faire la preuve du caractère invasif (franchissement de la membrane basale) afin de ne pas prendre le risque d'irradier une lésion en dysplasie de haut grade ///**

## Bilan pré-thérapeutique

La première étape est une évaluation clinique qui précise l'atteinte locale au moyen des touchers pelviens (classification de l'UICC).

L'IRM anorectale est devenue l'examen de choix pour évaluer l'extension locorégionale et ganglionnaire (figure 1). Elle est recommandée par toutes les sociétés savantes, pour ses rôles diagnostique, pronostique et pour l'aide qu'elle apporte lors du contournage avant radiothérapie [5]. Elle est plus accessible et plus performante qu'auparavant. Cet examen est toutefois opérateur-dépendant et doit donc être réalisé par un radiologue spécialisé.

**/// L'IRM ano-rectale réalisée par un radiologue spécialisé est devenue l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional des carcinomes épidermoïdes du canal anal ///**

L'échoendoscopie ano-rectale est optionnelle dans la plupart des recommandations voire n'est pas proposée dans le bilan pré-thérapeutique, du fait de son caractère

opérateur-dépendant et de son manque de sensibilité pour les petites adénopathies (< 5 mm). Elle garde cependant un intérêt pour les petites tumeurs (< 2 cm), où elle pourrait être supérieure à l'IRM pour préciser l'épaisseur maximale de la tumeur ou pour chercher des adénopathies péri-rectales ou du promontoire recto-sigmoïdien.

La TEP-18-FDG est encore proposée comme option par les sociétés savantes européennes et américaines mais est très fréquemment réalisée. Dans le cadre du TNCD, elle fait partie du bilan pré-thérapeutique systématique. Plusieurs études soulignent qu'il s'agit d'un biomarqueur pronostique, par l'association d'un faible volume tumoral métabolique initial avec une meilleure survie globale.

Même si elle est moins sensible pour les petites lésions, elle reste spécifique, notamment pour l'évaluation ganglionnaire (de l'ordre de 90 %), rendant rarement nécessaire la ponction morpho-guidée pour améliorer le *staging*. Certaines études, menées en comparant les performances diagnostiques de la TEP-18-FDG aux résultats histologiques issues de ganglions prélevés suggèrent toutefois qu'il existerait notamment un risque accru de « faux positifs ganglionnaires » chez les patients infectés par le VIH (jusqu'à 57 % des cas), peut-être avant l'ère des anti-protéases et sans que la qualité du contrôle de l'infection VIH n'ait été clairement précisée. La TEP-18-FDG peut aussi modifier le plan de traitement pré-radiothérapie, auquel elle est maintenant très largement associée (réalisation d'une fusion d'images avec les autres techniques d'imagerie), jusque dans 20 % des cas, mais le bénéfice de cette modification en termes de survie globale n'a pas été évalué [6].

Dans le cas des lésions usT1, notamment celles pour lesquelles la preuve du caractère invasif n'a pas été obtenue, il faudra avant toute prise de décision réaliser une évaluation complète, comprenant IRM ano-rectale et TEP-18-FDG, afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire.

Le scanner TAP avec injection de produit de contraste iodé sera systématiquement réalisé pour chercher des lésions à distance. Il est consensuel et servira de référence.

Les niveaux de recommandations des examens cités ci-dessus sont précisés dans le [tableau 3](#).



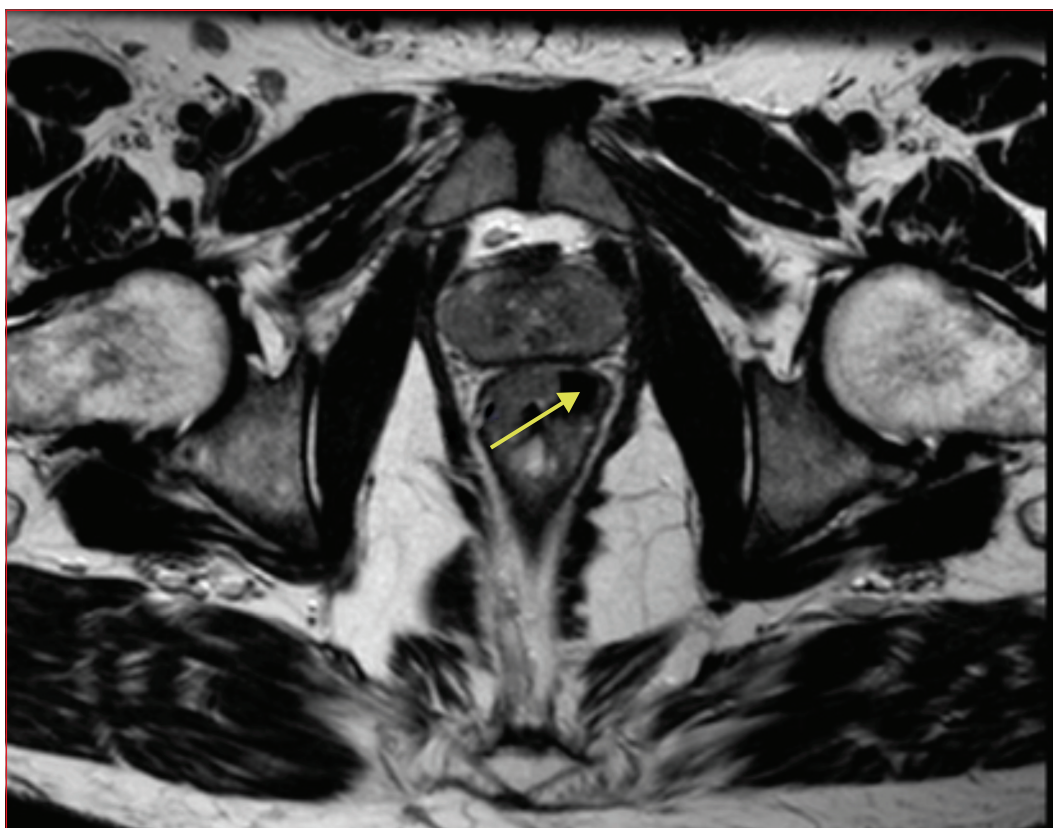


Figure 1 • IRM anorectale. Carcinome épidermoïde du canal anal classé T3 en IRM.

Le bilan d'extension clinique et morphologique permet l'établissement d'un *staging* clinique, selon la classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 8<sup>e</sup> édition (2017). Si l'échoendoscopie est réalisée, une stadification peut aussi être précisée, selon la classification uTNM (tableau 4).

Le dosage sérique du *Squamous Cell Carcinoma antigen* (SCC) est largement pratiqué, lors du diagnostic, voire au cours du traitement et durant la surveillance, bien qu'il ne s'agisse que de recommandations d'experts. Certaines études soulignent pourtant que sa valeur initiale et que son évolution sous traitement (tout comme celle d'un autre marqueur sérique, le CYFRA 21-1 : *Cytokeratin-21-Fragment*) auraient respectivement une valeur pronostique et une valeur prédictive de récurrence dans le cadre d'un traitement par radiochimiothérapie. Par ailleurs,

la persistance après radiochimiothérapie de l'ADN tumoral circulant lié à HPV (E6/E7), non fait en routine, serait aussi associée à un risque élevé de récurrence [7].

En cas d'administration d'un traitement à base de fluoropyrimidines, la recherche d'un déficit en DPD est obligatoire au préalable (phénotypage ; génotypage si phénotypage anormal).

Le bilan du terrain ne doit pas être oublié. La sérologie VIH sera systématiquement proposée et la recherche d'autres localisations tumorales HPV-induites doit être réalisée du fait du risque non négligeable de cancer synchrone, même s'il est mal évalué [8]. Un frottis cervico-vaginal de dépistage est systématique avant toute irradiation pelvienne chez les femmes. Au niveau oropharyngé, la situation est plus compliquée car la notion de lésion pré-cancéreuse n'est pas clairement établie et,

TABLEAU 3 • Bilan d'extension : recommandations nationale et internationales

	IRM anorectale	Scanner TAP	TEP 18-FDG	Échoendoscopie anorectale
TNCD (2016 *)	+	+	+	+ (uniquement si T1)
NCCN (2018)	+	+	± (souvent proposé)	Pas de recommandation
ESMO (2014)	+	+	± (souvent proposé)	option

\*Actualisation 2019 en cours. TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network (USA) ; ESMO : European Society of Medical Oncology (Europe).

TABLEAU 4 • Classification TNM et usTNM des cancers de l'anus.

Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 8 <sup>e</sup> édition (2017)	usTN
T1. Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension	usT1. Atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
T2. Tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm)	usT2. Atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
T3. Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension	usT3. Atteinte du sphincter externe
T4. Tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.	usT4. Atteinte d'un organe pelvien de voisinage
N0. Pas de métastase ganglionnaire	usN0. Pas d'adénopathie suspecte
N1a. Métastases ganglionnaires inguinales et/ou dans le mésorectum et/ou iliaque interne	usN+. Adénopathie péri-rectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre
N1b. Métastases ganglionnaires iliaques externes	
N1c. Métastases ganglionnaires iliaques externes et inguinales, dans le mésorectum et/ou iliaques internes	
M0. Pas de localisation secondaire à distance et la tumeur primitive	
M1. Métastases à distance	

si elle existe, les lésions ne sont pas décelables ni par l'examen clinique de la gorge, ni par d'autres moyens. Des travaux sont en cours et il n'y a pas d'intérêt pour le moment à diagnostiquer une infection ORL à HPV, à titre systématique, chez un patient n'ayant pas de tumeur.

**/// Le bilan du terrain ne doit pas être oublié. La sérologie VIH sera systématiquement proposée et la recherche d'autres localisations tumorales HPV-induites doit être réalisée du fait du risque non négligeable de cancer synchrones ///**

### Traitement des formes localisées

Les carcinomes épidermoïdes du canal anal (CECA) sont localisés ou localement avancés dans 85 % des cas et la survie globale médiane à cinq ans est alors de 65 % (*National Cancer Institute (2016) ; Surveillance epidemiology, and end results program, SEER stat fact sheets: anal Cancer*). L'objectif du traitement est d'obtenir un contrôle local optimal et de préserver la fonction sphinctérienne.

Le traitement de référence est la radiothérapie exclusive (RT) pour les formes localisées (T1-T2N0, < 3 cm), ou associée à la chimiothérapie (RCT) pour les formes localement avancées (T2 ≥ 3 cm/T3/T4/N+) (*figure 2*).

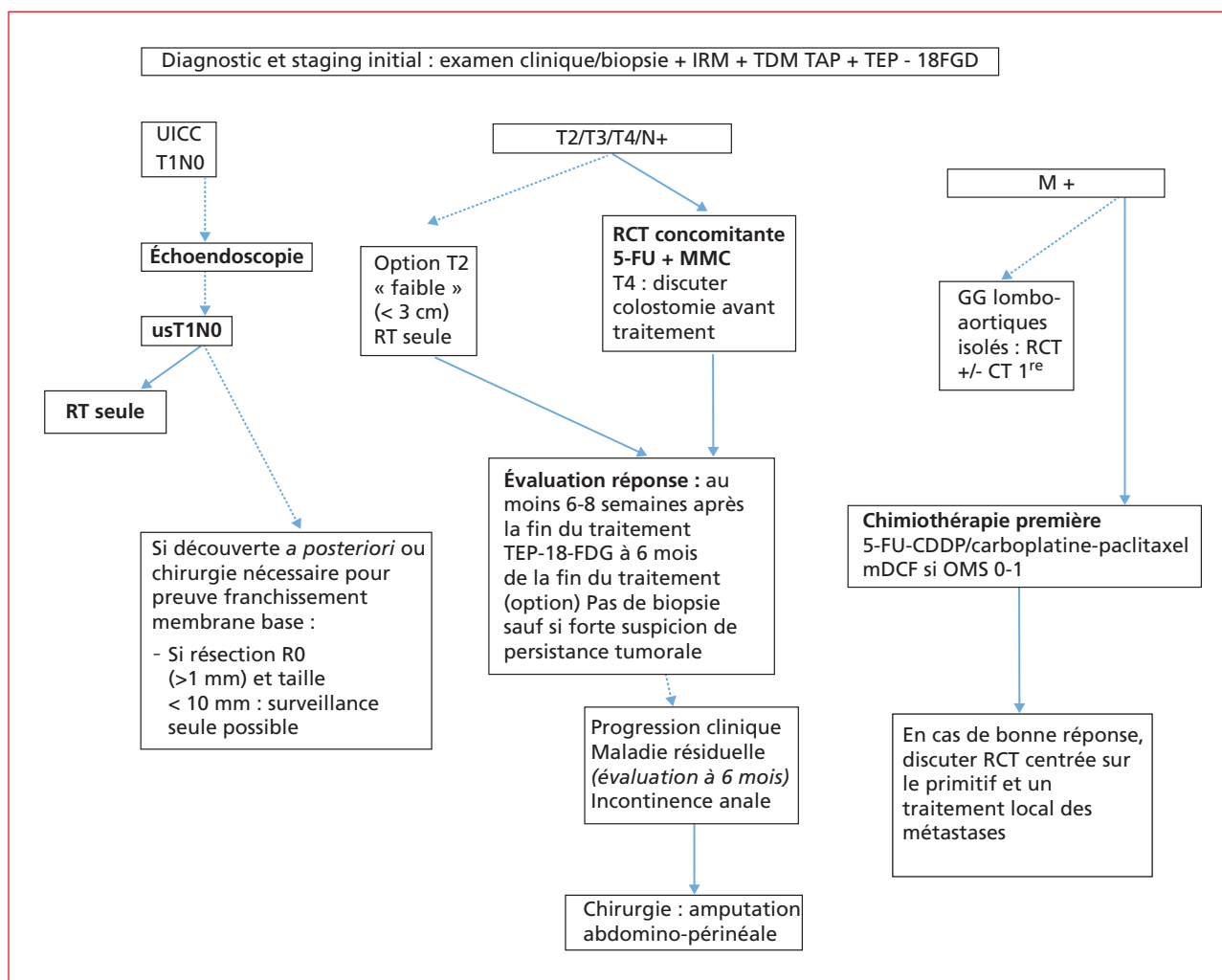
**/// Le traitement de référence des formes localisées est la radiothérapie exclusive ///**

Sous certaines conditions, les CECA T1 de petite taille découverts fortuitement ou réséqués pour preuve

histologique peuvent être surveillés. Le *tableau 5* propose un algorithme de prise en charge des petits carcinomes épidermoïdes (invasifs) du canal anal (T1) de découverte fortuite ou diagnostiqués après résection pour preuve anatomopathologique. Le TNCD propose l'inclusion des patients dans la cohorte FFCD ANABASE.

La technique de radiothérapie recommandée à l'heure actuelle est une technique de radiothérapie conformationnelle 3D (RT-3D), associée si possible à une technique de modulation d'intensité (RCMI), quelle que soit sa modalité. Elle permet de diminuer la dose reçue par les tissus sains en augmentant la complexité des volumes de traitement réalisable et la conformité de la dosimétrie [9]. Elle nécessite une étude scannographique dosimétrique, avec injection de produit de contraste pour identifier les aires ganglionnaires, réalisée en position de traitement (dans la majorité des cas en décubitus dorsal) avec un repérage de la marge anale. Elle est réalisée vessie pleine afin de limiter l'irradiation digestive. Le volume cible anatomo-clinique comporte la tumeur primitive, le canal anal, le mésorectum inférieur pour les tumeurs T1. La délimitation des volumes cibles s'appuiera non seulement sur les données du scanner de simulation, mais également de plus en plus sur les données de l'IRM ano-rectale et du TEP-18FDG, en réalisant si possible une fusion d'images.

Elle est administrée si possible en un temps, car il a été montré dans une analyse poolée un effet péjoratif de la longueur de l'étalement (durée totale de la RT) sur la survie sans colostomie. Les essais les plus récents ont ainsi prévu des pauses courtes : deux semaines dans ACCORD 16 et dans FFCD 0904, pas de pause dans ACT-II et dans



**Figure 2** • Proposition d'algorithme de prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal. CT : chimiothérapie ; MMC : mitomycine C ; RCT : radiochimiothérapie ; RT : radiothérapie ; TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ; TEP : tomodensitométrie ; 5-FU : 5-fluorouracile.

**TABEAU 5** • Que faire en cas de carcinome épidermoïde (invasif) du canal anal découvert : après biopsie-exérèse d'un condylome ou sur pièce d'hémorroïdectomie ou après résection d'une lésion usT1 pour laquelle la preuve anatomopathologique de franchissement de la membrane base n'a pas pu être obtenue ? (d'après le Dr L. Abramowitz).

Bilan d'extension et réunion de concertation pluridisciplinaire
Quel est le risque ganglionnaire ? – pT1 (< 10 mm) : 2 % → surveillance possible – pT2 : 12 % → radiothérapie
Quelle est la marge de résection par rapport au cancer infiltrant ? – R0 (> 1 mm) → surveillance possible – R1 (< 1 mm) → radiothérapie
Pas d'indication de radiothérapie complémentaire si dysplasie anale sévère (AIN 2-3)
Proposition : inclusion de ces patients dans la cohorte FFCD ANABASE

l'essai en cours CANAL-IMRT-01 [10-12]. La dose à délivrer n'est pas consensuelle. Le premier temps d'irradiation doit délivrer sur le pelvis une dose comprise entre 36 et 45 Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction, cinq fractions par semaine). Une dose de 36 Gy semble suffisante pour stériliser une maladie infraclinique ganglionnaire.

**/// L'irradiation externe doit être réalisée selon une technique conformationnelle, si possible en un temps et avec modulation d'intensité ///**

La deuxième séquence délivre une irradiation réduite sur la tumeur comprise en équivalent de dose biologique entre 15 et 25 Gy. Elle peut être apportée soit par radiothérapie externe soit par curiethérapie interstitielle. (Dans deux études rétrospectives, le contrôle local s'est avéré meilleur lorsque les patients recevaient

un complément d'irradiation curiethérapie, mais celle-ci est à récuser si le volume à implanter est trop important).

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de délivrer le traitement en un temps en utilisant une technique avec complément de dose intégré (*Simultaneous Integrated Boost*), mais ce schéma reste une option. L'étude CANAL-IMRT-01 de promotion française est en cours de recrutement et devrait permettre de répondre à cette question [11].

Pour les tumeurs localement plus avancées, les volumes d'irradiations doivent inclure les aires ganglionnaires iliaques internes, externes, pré-sacrées et inguinales. L'irradiation des ganglions iliaques primitifs peut se discuter pour des tumeurs très avancées au niveau ganglionnaire. Les fosses ischio-rectales doivent être incluses pour les tumeurs T4 et/ou N1b-N1c (accord d'experts du TNCD, en cours de réactualisation). Les volumes d'irradiations ainsi que les recommandations de dose à délivrer aux organes à risques sont décrites dans un travail récent de la Société française de radiothérapie oncologique.

**■ Les tumeurs T1 et T2 (< 3 cm) N0 sont traitées par radiothérapie exclusive, avec une dose recommandée de 60-65 Gy sur le canal anal ■**

Pour les tumeurs localement avancées, l'intérêt d'une RCT est fondé depuis une vingtaine d'années sur plusieurs essais randomisés, avec deux drogues de chimiothérapie en association, le 5-fluorouracile (5-FU) et la mitomycine C (MMC), avec un gain de plus de 30 % en termes de survie sans colostomie et une survie globale à cinq ans de l'ordre de 70 %.

Par la suite, d'autres chimiothérapies cytotoxiques ont été testées en association avec la RT pour tenter d'améliorer le contrôle local et la survie globale. Plusieurs études ont notamment été menées en remplaçant la MMC par du cisplatine (CDDP).

L'essai RTOG 98-11 comparait deux traitements : une RT (45-59 Gy) associée soit à 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup>, semaines 1 et 5) + MMC (10 mg/m<sup>2</sup>, semaines 1 et 5) ou associée au 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup>, semaines 1 et 5) + CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>, semaines 1 et 5), précédée dans ce dernier cas par une chimiothérapie d'induction par deux cycles de 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup> à j1-J4 et j29-J32) + CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 et à J29) [13]. Contrairement aux hypothèses initiales, les patients traités dans le bras expérimental par CDDP avaient une survie moindre que ceux traités par MMC : la survie sans maladie à 5 ans était de 67,8 % dans le groupe « MMC » et de 57,8 dans le groupe « CDDP » (p = 0,006).

Dans l'étude randomisée ACT-II, les patients recevaient soit 5-FU-CDDP à la semaine 1 et 5, soit du 5-FU (semaines 1 et 5) et de la MMC (semaine 1) en association à une RT

de 50,4 Gy. Une seconde randomisation comparait un traitement d'entretien par 5FU-CDDP à S11-S14 à une absence de chimiothérapie post RCT [12].

Les résultats ne montraient pas de différence entre les deux groupes, en termes de contrôle local à 26 semaines (90,5 % dans les groupes MMC et 89,6 dans le groupe CDDP ; p = 0,64). Néanmoins, la deuxième randomisation et l'absence de MMC à la semaine 5 (comme dans les essais RTOG-ECOG et RTOG 98-11) rendent l'interprétation plus délicate. À noter comme dans l'essai RTOG 98-11 une toxicité hématologique plus sévère avec la MMC (26 % contre 16 % ; p < 0,001).

L'essai multicentrique randomisé de phase III ACCORD 03 avait pour but d'explorer l'apport relatif, à la fois d'une chimiothérapie d'induction à base de CDDP et d'une escalade de dose lors du complément de RT (20 à 25 Gy contre 15 Gy). Le bras standard était une RCT concomitante d'emblée à base de 5-FU-CDDP, suivie après trois semaines de pause par un complément d'irradiation localisée à la dose de 15 Gy [14]. L'étude n'a pas réussi à mettre en évidence une amélioration de la survie sans colostomie à cinq ans (critère de jugement principal), que ce soit par l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction par 5-FU-CDDP, ou par l'utilisation d'une escalade dose dans le boost. Il n'y a pas donc pas de données en faveur d'une chimiothérapie d'induction et/ou d'une chimiothérapie post RCT « adjuvante » par 5-FU ± MMC.

En conclusion, la RCT concomitante exclusive avec une association de 5-FU et de MMC est le traitement de référence des CECA localement avancés. Le schéma proposé dans le TNCD est le suivant : 5-FU : 1 000 mg/m<sup>2</sup> par jour de J1 à J4 et MMC : 10 mg/m<sup>2</sup> à J1 à la semaine 1 et la semaine 5 du début du traitement par RT. Un complément d'irradiation est réalisé sur les volumes initialement envahis par radiothérapie externe ou curiethérapie. L'association 5-FU-CDDP peut être une option, notamment du fait de son profil de toxicité intéressant [12]. La substitution du 5-FU par la capécitabine a été validée par plusieurs études et peut être une option [15].

Il n'y a pas de place pour des séquences thérapeutiques néoadjuvante ou adjuvante. À noter que pour les patients à haut risque de récurrence après RCT, une étude de phase II randomisée contre surveillance est en cours, testant un traitement adjuvant par une immunothérapie pendant six mois (nivolumab : anti-PD-1) avec comme critère de jugement principal la survie sans maladie.

Les patients infectés par le VIH, qui semblent avoir un pronostic similaire depuis l'avènement des trithérapies doivent être traités de façon identique, à condition d'avoir un taux de CD4 normalisé. Dans les tous les cas, il est recommandé de présenter les dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire onco-VIH<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <http://www.cancervih.org>



**/// Le traitement standard des tumeurs localement avancées est la radiochimiothérapie concomitante exclusive, utilisant la combinaison 5-FU/mitomycine C ///**

La chirurgie dite « de sauvetage » est le traitement de référence en cas de progression, de réponse incomplète ou de récurrence locorégionale et peut concerner jusqu'à 30 % des patients. La réponse à la RCT doit être évaluée au minimum six à huit semaines après la fin du traitement et un délai supplémentaire allant jusqu'à six mois est indispensable, sauf en cas de progression manifeste, avant de décider d'une chirurgie [12].

Elle consiste en une amputation abdomino-périnéale avec mise en place d'une colostomie iliaque gauche ou d'une colostomie périnéale pseudo-continent. La chirurgie peut aussi être réalisée en cas de mauvais résultats sphinctériens responsables d'incontinence anale, ou en cas de fistule recto-vaginale persistante après RCT. Elle est alors souvent programmée après une RCT néoadjuvante, qui se limite en général à 45 Gy, après au moins six semaines.

**/// Une amputation abdomino-périnéale est proposée en cas de progression clinique ou de récurrence locorégionale après radiothérapie ou radiochimiothérapie ///**

Dans le but d'optimiser encore le contrôle local de la RCT, certaines thérapies ciblées ont récemment été évaluées. La voie de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) est l'une des plus explorées, du fait d'une surexpression importante de l'EGFR dans les CECA (55-100 %) et de la présence seulement très rare (< 5 %) de mutations activatrices de *KRAS* très rares qui sont habituellement responsables d'une résistance aux traitements anti-EGFR dans d'autres types de tumeurs [16].

Trois études de phase II ont été menées avec le cétuximab, qui était ajouté à chaque reprise à l'association 5-FU-CDDP-RT. L'essai français ACCORD 16 a été arrêté pour toxicité après l'inclusion de 16 patients et dans les deux autres études, dont une menée exclusivement des patients atteints par le VIH, il a été noté de façon similaire une toxicité non acceptable, avec 5 % de décès toxique et environ 30 % de toxicité de grade 4. Il a néanmoins été observé des taux de réponse complète élevés, de l'ordre de 80 % [17].

Le panitumumab, anticorps humanisé anti-EGFR, est en cours d'évaluation dans deux essais de phase II, en ajout à l'association 5-FU-MMC-RT [11].

D'autres approches comme la vaccination thérapeutique sont en cours d'évaluation. On peut citer ADXS11-001, vaccin thérapeutique correspondant une souche atténuée de *Listeria Monocytogenes* exprimant une protéine de fusion listériolysine LLO/HPV16-E7, qui a été testé en

phase I en association à la RCT standard (combinaison 5-FU-MMC) [18].

Le but de la surveillance post-thérapeutique est double : dépister une récurrence locorégionale ou métastatique susceptible d'être traitée et déceler une complication locale liée au traitement. Elle repose essentiellement sur l'examen clinique, qui est parfois rendu difficile par les remaniements induits par la fibrose post-thérapeutique, quand la conservation sphinctérienne a été l'objectif majeur du traitement. Il est essentiel d'éviter les biopsies itératives dans les territoires traités qui peuvent conduire à une nécrose tissulaire. Il est donc recommandé, en l'absence de progression clinique manifeste, d'attendre six mois avant de biopsier en cas de doute sur une persistance tumorale. Le TEP scanner, réalisé à six mois de la fin de la RCT, semble voir une bonne valeur prédictive négative mais reste optionnel (figure 3) [6]. L'IRM, également optionnelle, s'avère particulièrement utile et précise pour réaliser le bilan d'extension d'une récurrence avant chirurgie de rattrapage. Au niveau biologique, seul le suivi du marqueur SCC sérique est une option citée ; il n'a d'intérêt qu'en cas de marqueur élevé au diagnostic.

La surveillance du risque métastatique par TDM TAP (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne) est une option retenue par de nombreuses équipes, chez des patients souvent en bon état général et pour qui de nouvelles possibilités thérapeutiques émergent.

**/// La surveillance après réponse complète sous radiothérapie ou radiochimiothérapie est basée sur l'examen clinique ///**

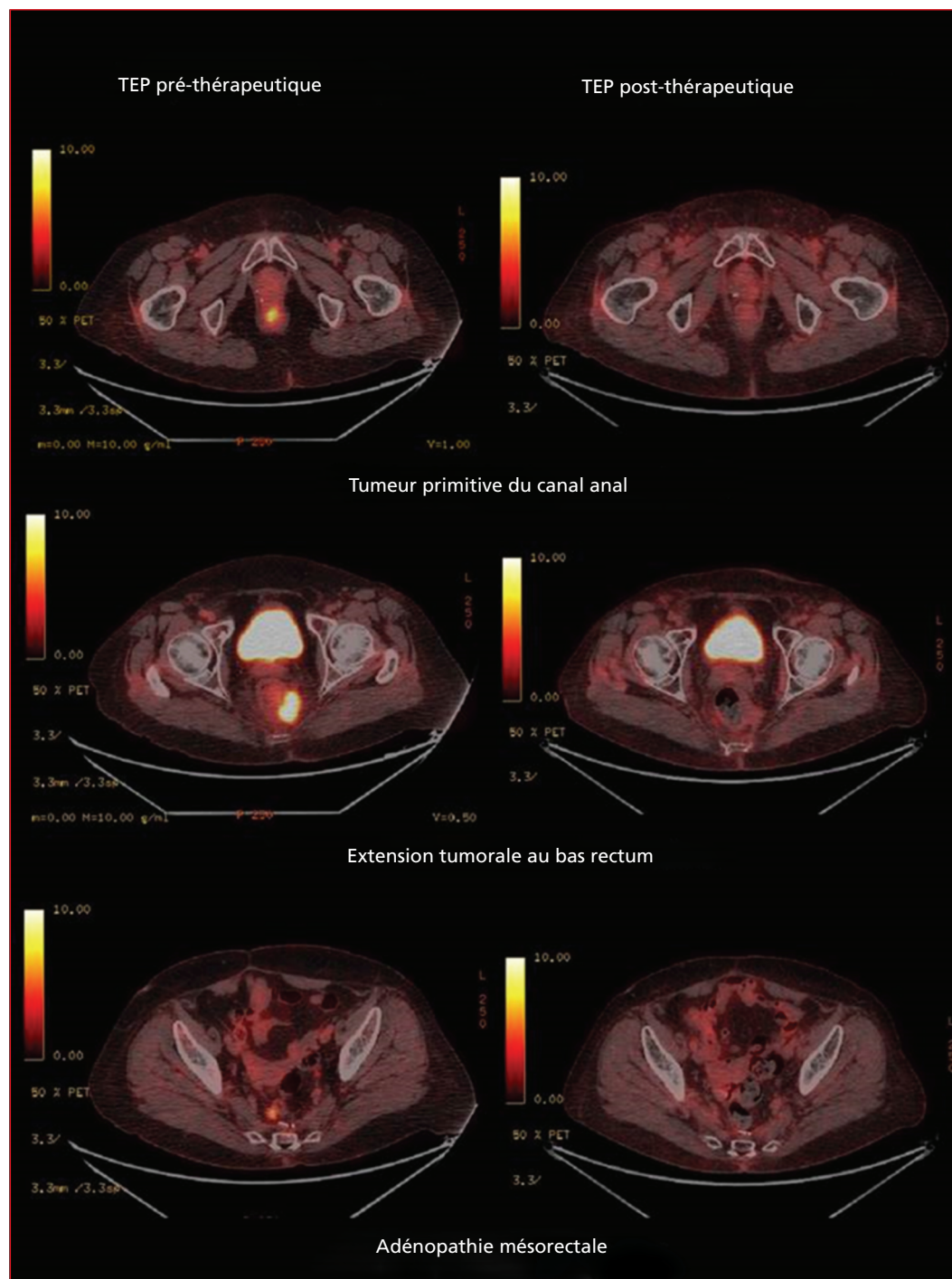
## Traitement des formes métastatiques

Environ 15 % des patients sont diagnostiqués au stade métastatique et 20 à 30 % environ développeront une récurrence locale et/ou des métastases métachrones (*National Comprehensive Cancer Network. Anal carcinoma. Version 2018*).

Ces patients métastatiques ou atteints d'une récurrence locale inopérable sont généralement candidats à une chimiothérapie (CT) systémique.

Depuis une vingtaine d'années, le traitement de référence associe le 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) de J1 à J5 et le CDDP (80 à 100 mg/m<sup>2</sup>). Bien qu'il s'agisse d'un standard international, son utilisation ne repose que sur des séries rétrospectives de faible effectif, avec des taux de réponses compris entre 34 % et 66 % [19, 20].

Dans une étude rétrospective de l'AGEO évaluant 118 patients avec CECA en récurrence locale ou au stade métastatique traités par CT, la survie sans progression médiane en première ligne était de 5,2 mois et la survie globale médiane de 14,9 mois, sans différence nette selon le type de CT utilisé (avec platine ou non). Les protocoles



**Figure 3** • Images de tomographie à émission de positons (TEP) au 18-FDG (iconographie : Dr V. Vendrely). Carcinome épidermoïde du canal anal classé T2N1b (métastase ganglionnaire dans le mésorectum). La TEP post-thérapeutique est réalisée six mois après la fin du traitement.

sans platine étaient les suivants utilisés étaient les suivants : MMC (n = 14), la vinorelbine (n = 10), un taxane (n = 4) ou l'irinotécan (n = 4). Une proportion élevée de patients (62 %) a reçu une CT de deuxième ligne [19].

Les deux séries les plus récentes s'intéressant aux pratiques (la série de l'AGEO et une série anglaise) ont montré que les patients recevaient en première ligne dans 75 % des cas une combinaison 5-FU + sel de platine

(80 % de CDDP). Dans les deux cas, le taux de réponse était de l'ordre de 35 % et n'apparaissait pas supérieur à ceux observés avec d'autres protocoles de chimiothérapie, comme par exemple ceux intégrant une taxane, parfois utilisés lors de lignes ultérieures [19, 21].

Suite à ces résultats, l'équipe anglaise a mené une étude prospective de phase II, randomisée comparant en première ligne le protocole cisplatine-5-FU : CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>, J1/21 j) + 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup>/24 h, J1-4/21 j) et le protocole carboplatine-paclitaxel : carboplatine (AUC 5, J1/28 j) + paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>, J1,8,15/28 j), avec comme objectif principal le taux de réponse.

L'étude était négative pour son objectif principal (taux de réponse non significativement différents, respectivement de 57 et 59 %). Les survies sans progression médiane n'étaient pas non plus statistiquement différentes, mais il existait un avantage en survie globale dans le bras carboplatine-paclitaxel, qui pouvait s'expliquer par la variabilité des traitements post-protocole (24 patients/45 recevaient une immunothérapie dans le bras avec taxane, contre 6 patients sur 46 dans les bras cisplatine-5-FU). Le profil de tolérance du protocole carboplatine-paclitaxel paraissait plus favorable (40 % de moins d'effet indésirable grave déclaré) et son efficacité semblait au moins équivalente au cisplatine-5-FU. Il s'agit du premier essai randomisé dans le carcinome épidermoïde de l'anus avancé et il peut être considéré comme une nouvelle option en première ligne.

Une autre option semble plus prometteuse, chez les patients en bon état général OMS 0-1. Lors de l'étude multicentrique française de phase II Epitopes-HPV02, les patients inclus recevaient en première ligne, en ouvert, au choix de l'investigateur le protocole DCF : docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, J1/J21) + cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>, J1/J21) + 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup>/24 h, J1-J5/21 j) ou le protocole DCF modifié : docétaxel (40 mg/m<sup>2</sup>, J1/J14) + cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup>, J1/J14) + 5-FU (1 200 mg/m<sup>2</sup>/24 h, J1-J2/14 j) [22].

L'objectif principal à atteindre était une survie sans progression à un an d'au moins 17 %.

L'étude était positive avec une survie sans progression de 47 % à un an et le taux de réponse était de 86 % (44 % de réponse complète). La survie globale médiane n'était pas atteinte au moment de l'analyse finale. Le protocole DCF apparaissait nettement plus toxique que le protocole DCF modifié, avec 83 % d'effets secondaires de grade 3-4 contre 53 % et 14 % de neutropénies fébriles contre aucun cas pour le protocole modifié.

Au total, le protocole DCF modifié devient un nouveau standard pour les patients en bon état général (OMS 0-1), atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus métastatique ou en situation de récurrence locale inopérable. De plus, des réponses immunitaires anti-Th1 étaient induites sous DCF et associées à une meilleure survie sans progression (20,6 mois). La capacité du DCF à induire des réponses immunitaires suggère l'intérêt d'associer cette chimiothérapie à des traitements d'immunothérapie.

En cas de réponse à la chimiothérapie, un traitement local du primitif anal et/ou des métastases peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire même il n'y a pas de données prospectives. Un travail rétrospectif du MD Anderson a rapporté une survie globale de 53 mois chez 33 patients (sur 77) ayant pu recevoir secondairement des traitements locaux carcinologiques comme une radiochimiothérapie anale et/ou une chirurgie des métastases ou du primitif anal [20].

**/// Plusieurs schémas de chimiothérapie sont disponibles pour les formes non opérables ou métastatiques : bichimiothérapies à base de sel de platine, trichimiothérapie pour les patients en bon état général (taxane, 5-FU, cisplatine) ///**

L'immunothérapie semble être une des principales perspectives d'avenir, en lien avec le rôle important du système immunitaire dans la carcinogénèse viro-induite.

Chez des patients lourdement pré traités présentant une surexpression tumorale de PDL-1 > 1 %, le pembrolizumab (anti-PD-1) a montré dans une étude de phase Ib un taux de réponse de 17 % et taux de contrôle de la maladie de 58 %, avec une toxicité acceptable [23]. Une étude phase II est ouverte, avec comme objectif principal le taux de réponse.



#### TAKE HOME MESSAGES

- Les biopsies réalisées lors de l'examen clinique proctologique permettent de faire le diagnostic positif du cancer de l'anus, qui est très majoritairement un carcinome épidermoïde. Le compte-rendu anatomopathologique doit affirmer le caractère invasif (distinction par rapport à une dysplasie de haut grade).
- Le bilan d'extension comprend une IRM ano-rectale, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, quasi systématiquement un TEP scanner, parfois un échoendoscopie (cas des petites tumeurs) et un bilan de terrain (VIH, HPV, recherche d'un trouble de la continence fécale).
- Les formes localisées sont majoritaires (85 % des cas) et sont traitées par radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie (5-FU-MMC).
- Les formes métastatiques ou inopérables relèvent d'une chimiothérapie exclusive. Des données récentes permettent de proposer plusieurs schémas de traitement en première ligne.
- Les thérapies ciblées (anti-EGFR) et l'immunothérapie représentent les voies d'avenir les plus avancées et sont en cours d'évaluation.

Le nivolumab (anti-PD-1) a montré en phase II un taux de réponse de 24 % [24]. Une autre étude de phase II randomisée est en cours, testant dans la même population le nivolumab seul ou en association à l'ipilimumab (anti-CTLA-4).

Enfin, des résultats intéressants ont été présentés concernant l'immunothérapie spécifique. Un vaccin thérapeutique par un antigène HPV-E7 vectorisé (ADXS11-001) est en cours d'évaluation dans une étude de phase II. D'autres approches sont en cours de développement, comme avec le prexasertib, inhibiteur de checkpoint kinase I qui est actuellement évalué en phase I ou encore certains agents anti-apoptotiques, comme le LY2181308, oligonucléotide anti-sens anti-survive [25].

#### Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

#### Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, *et al.* Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS ONE* 2018 ; 13 : e0202564.
- 2 • Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009 ; 21 : 433-8.
- 3 • Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012 ; 136 : 1266-97.
- 4 • Parwaiz I, MacCabe TA, Thomas MG, Messenger DE. A systematic review and meta-analysis of prognostic biomarkers in anal squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019. doi : 10.1016/j.clon.2019.06.013.
- 5 • Owczarczyk K, Prezzi D, Cascino M, *et al.* MRI heterogeneity analysis for prediction of recurrence and disease free survival in anal cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 134 : 119-26.
- 6 • Duimering A, Riauka T, Nijjar Y, *et al.* Prognostic utility of pre- and post-treatment FDG-PET parameters in anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2019 ; 136 : 21-8.
- 7 • Cabel L, Jeannot E, Bieche I, *et al.* Prognostic impact of residual HPV ctDNA detection after chemoradiotherapy for anal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24 : 5767-71.
- 8 • Suk R, Mahale P, Sonawane K, *et al.* Trends in risks for second primary cancers associated with index human papillomavirus-associated cancers. *JAMA Netw Open* 2018 ; 1 : e181999.
- 9 • Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, *et al.* Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 ; 25(Suppl. 3) : iii10-20.
- 10 • Levy A, Azria D, Pignon J-P, *et al.* Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: Long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol* 2015 ; 114 : 415-6.

- 11 • Vendrely V, Lemanski C, Gnep K, *et al.* Anti-epidermal growth factor receptor therapy in combination with chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: Results of a phase I dose-escalation study with panitumumab (FFCD 0904). *Radiother Oncol* 2019 ; 140 : 84-9.

- 12 • James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, *et al.* Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 516-24.

- 13 • 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.

1: Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. 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 Dec 10;30(35):4344-51. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8085. Epub 2012 Nov 13. PubMed PMID: 23150707; PubMed Central PMCID: PMC3515768.

- 14 • Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard J-P, *et al.* Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: Final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1941-8.

- 15 • Jones CM, Adams R, Downing A, *et al.* Toxicity, tolerability, and compliance of concurrent capecitabine or 5-fluorouracil in radical management of anal cancer with single-dose mitomycin-c and intensity modulated radiation therapy: Evaluation of a national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 101 : 1202-11.

- 16 • Bernardi M-P, Ngan SY, Michael M, *et al.* Molecular biology of anal squamous cell carcinoma : implications for future research and clinical intervention. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : e611-621.

- 17 • Garg MK, Zhao F, Sparano JA, *et al.* Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: A phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 718-26.

- 18 • Safran H, Leonard K-L, Perez K, *et al.* Tolerability of ADXS11-001 Lm-LLO listeria-based immunotherapy with mitomycin, fluorouracil, and radiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 100 : 1175-8.

- 19 • Audrain A-L, Lièvre A, Cacheux W, *et al.* Chimiothérapie des carcinomes épidermoïdes du canal anal localement avancés récidivants ou métastatiques : une étude multicentrique de l'AGEO chez 118 patients. *JFHOD* 2013 ; P81.

- 20 • Eng C, Chang GJ, You YN, *et al.* The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014 ; 5 : 11133-42.

- 21 • Sclafani F, Morano F, Cunningham D, *et al.* Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist* 2017 ; 22 : 402-8.

- 22 • Kim S, François E, André T, *et al.* Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1094-106.

- 23 • 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 : 1036641.

- 24 • Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, *et al.* Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 446-53.

- 25 • Sclafani F, Rao S. Systemic therapies for advanced squamous cell anal cancer. *Curr Oncol Rep* 2018 ; 20 : 53.