



**HAL**  
open science

# Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus : topographie et facteurs de risque des récidives locorégionales

Nathalie Rouard

► **To cite this version:**

Nathalie Rouard. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus : topographie et facteurs de risque des récidives locorégionales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932022

**HAL Id: hal-01932022**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932022>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Nathalie ROUARD**

Le 23 juin 2017

### **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus: topographie et facteurs de risque des récurrences locorégionales**

Etude rétrospective bicentrique Nancy – Nantes

#### **Examineurs de la thèse:**

M.	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M.	Frédéric MARCHAL	Professeur	Juge
M.	Marc-André MAHÉ	Professeur	Juge
Mme	Anne-Agathe SERRE	Docteur	Directrice



## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Nathalie ROUARD**

Le 23 juin 2017

### **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus: topographie et facteurs de risque des récurrences locorégionales**

Etude rétrospective bicentrique Nancy – Nantes

#### **Examineurs de la thèse:**

M.	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M.	Frédéric MARCHAL	Professeur	Juge
M.	Marc-André MAHÉ	Professeur	Juge
Mme	Anne-Agathe SERRE	Docteur	Directrice

**Président de l'Université de Lorraine:**

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN

Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT  
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY  
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE  
Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ  
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO



**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONÉTIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A mon Maître et Président de Jury,  
Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Ce fût un réel honneur et plaisir que d'apprendre à vos côtés.

De mon premier passage en tant qu'externe dans le service, jusqu'à ce jour tant attendu qui marque la fin de mon internat, j'ai pu compter sur votre soutien sans failles.

J'admire votre capacité à allier sérieux et rigueur dans le travail avec une grande humilité et un profond respect des patients qui me serviront de modèle. Vous avez su me donner le goût de la rigueur et du travail bien fait.

Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans votre service, et de m'avoir accordé votre confiance et votre soutien dans les différents projets que j'ai pu entreprendre durant mon internat. Merci pour votre écoute et vos conseils bienveillants qui ont permis l'accomplissement de tous mes projets. Vous n'avez jamais douté de mes capacités à les mener à bien, même lorsque les obstacles pouvaient sembler difficiles.

Vos enseignements feront partie intégrante de ma pratique future.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon Maître et Juge,**  
**Monsieur le Professeur Frédéric Marchal**  
**Professeur de Cancérologie**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je suis admirative de votre parcours, de vos connaissances scientifiques et de la qualité d'encadrement et de formation que vous dispensez aux internes.

J'ai fait votre rencontre dans d'autres circonstances, avant que mon choix de spécialité se tourne vers la cancérologie. Votre gentillesse et votre bienveillance envers les patients ont contribué à mes choix professionnels.

Votre sérieux et votre humilité sont un exemple.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Marc-André Mahé  
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Tout d'abord, je tiens à vous remercier d'avoir traversé la France pour faire partie de ce jury.

Merci de m'avoir accueillie dans votre service durant les six derniers mois, avec beaucoup de bienveillance, et de m'avoir tout de suite accordé votre confiance.

Ce semestre Nantais m'a permis de (re)découvrir la radiothérapie sous un œil différent et nouveau. J'ai énormément appris durant ce stage, qui m'a permis de gagner en autonomie et en assurance.

J'admire votre façon d'exercer la médecine, avec grande rigueur mais surtout beaucoup d'humanité.

Ce fut un grand honneur de travailler à vos côtés.

Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon Maître, Juge et Directeur de Thèse,  
Madame la Docteur Anne-Agathe Serre  
Docteur en Oncologie-Radiothérapie**

Il n'y a pas assez de place sur cette page pour t'exprimer tel qu'il se doit ma profonde gratitude pour ton accompagnement hors normes dans ce travail.

Tu m'as tout d'abord accordé ta confiance en me donnant la responsabilité de ce travail qui te tenait à cœur, malgré tous mes projets professionnels en cours.

Merci de m'avoir encadrée du premier au dernier jour de ce travail, avec les sacrifices et les quelques nuits blanches que cela a pu te demander.

Tu m'as soutenue et encouragée, notamment dans les moments où la peur de l'échec a pu me faire douter.

Ta gentillesse, ta bonne humeur et ta positivité ont été un moteur !

Ce fut un immense plaisir de travailler à tes côtés.

Pour cela, tu as toute ma gratitude, mon profond respect et mon amitié.

J'espère que nous continuerons à travailler ensemble.

## **Remerciements**

À mes collègues et amis de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

### **A Anne-Sophie, maman pour les intimes !**

Il y a des rencontres qui marquent une vie. Je t'ai rencontrée alors que je n'étais pas encore certaine de mon avenir. Ta gentillesse, ton humilité, ton humour et ta bonne humeur à toute épreuve m'ont montré qu'on pouvait rester soit même tout en exerçant son métier avec sérieux et rigueur. Tu as su me montrer les plus beaux aspects de cette belle spécialité qu'est la cancérologie. Tu es et resteras un modèle.

### **Au Dr Lionel Geoffrois,**

Vous m'avez accueillie dans votre service pour mes premiers pas en tant qu'interne. Merci de m'avoir si rapidement accordée votre confiance. Votre gentillesse et votre dévouement pour les patients ont été un modèle. J'admire votre capacité à conjuguer vie personnelle et professionnelle et j'espère que mon avenir suivra votre exemple.

### **A Jean-Christophe,**

Je t'ai connu en tant qu'interne puis rapidement en tant que chef. J'admire ton implication presque sans limites dans le service et auprès des patients. Tu fais toujours passer le bien être des gens qui t'entourent en priorité et ça crée une onde positive autour de toi! J'ai adoré nos longues conversations à refaire le monde, et tes talents de créateur de cocktails (et de déménageur !!). Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes projets, parfois un peu trop nombreux. Merci pour tout ce que tu m'as transmis et me transmettras encore. Et surtout merci pour ta compréhension pour ces dernières semaines de thèse non-stop. Sans ton binôme je n'y serais peut être pas arrivée. J'espère sincèrement que nous continuerons à travailler ensemble.

### **A Sophie,**

Et nos longues discussions à l'ICL ou autour d'une pizza. Tu as été l'un de mes tous premiers binômes, et je te dois toutes mes connaissances en radiothérapie ORL et gynécologique. J'admire la rigueur de ton travail, et ton organisation inégalable ! Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie future. A bientôt sur Nancy ou ailleurs.



**Au Docteur Claire Brunaud,**

Vous avez été mon premier binôme alors que je découvrais la radiothérapie. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises. J'admire la rigueur et la qualité de votre travail qui sont pour moi un modèle. Merci pour la bienveillance et la gentillesse que vous avez eu envers moi dès mon arrivée dans le service.

**A Mihai,**

Ce sera bientôt notre 4<sup>ème</sup> binôme ensemble ! Et je ne m'en lasse pas ! J'aime beaucoup travailler à tes côtés. Ton calme et ta rigueur à toute épreuve compensent parfaitement avec ma « légère » excentricité, c'est pour ça qu'on fait un binôme de choc ! Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, il me reste encore beaucoup à apprendre sur la dosi de sein !

**A Guillaume, alias GuiGui,**

Quand je suis arrivée dans le service, je suis tombée en admiration devant ton parcours complètement hors normes. Tu es un passionné, un rêveur, et un véritable chercheur ! Merci de m'avoir transmis le goût de la recherche et de m'avoir toujours encouragée dans mes projets. J'aurais tant aimé poursuivre nos recherches sur l'ARN (l'épissage alternatif et les ARN non-codants n'ont désormais plus aucun secret pour moi !). J'espère que nous aurons la chance de collaborer dans le futur.

**Au Dr Bernier,**

Merci pour les connaissances transmises en neuro-oncologie et en oncologie pédiatrique. J'ai fait le tout premier contourage de médulloblastome en tomo du service, et je pense que je m'en souviendrai encore longtemps!! Merci de m'avoir également montré que l'on pouvait conserver un peu de liberté dans sa façon d'exercer.

**Au Dr Beckendorf,**

Vous être l'exemple parfait de l'alliance entre rigueur et excentricité au travail ! En ce sens, je me retrouve un peu en vous. Vos connaissances extrêmement pointues en oncologie urologique et thoracique vont beaucoup me manquer. Par contre, les consultations interminables jusqu'à 20h en CR1 un peu moins !! N'oubliez pas votre projet d'apiculture pour la retraite !

**A Ciprian,**

Merci pour nos nombreux binômes, et ta connaissance parfaite de la littérature ! Tu as apporté un peu d'air frais dans le service ! C'était vraiment un plaisir de travailler avec toi ! J'ai même failli te suivre à Toulouse ! Fais moi signe si tu passes par Lyon ou Nancy ! A bientôt.

**A Julia Salleron,**

Merci pour ton enthousiasme et la qualité de ton travail, malgré la pression qui a pu se faire ressentir et le timing qui a pu parfois paraître déraisonnable. Merci de m'avoir accompagnée et soutenue, et surtout de n'avoir jamais douté de la qualité de ce travail et de ses résultats.

**A Magali Geoffrois,**

Je te remercie d'avoir été présente pour moi durant ces cinq dernières années. Merci pour ton soutien et tes conseils bienveillants, mais aussi les délicieux repas auxquels tu m'as invitée. Promis, au prochain concert des Insus je ne prévoirai plus de thèse !

**A Ju'Ma,**

Tu es une des premières personnes avec qui j'ai sympathisé à mon arrivée à l'ICL ! Merci pour nos longues discussions, tu m'as fais rêver avec tes voyages ! Toujours souriante et de bonne humeur, le cœur sur la main ! C'est un vrai plaisir de travailler avec toi, mais aussi d'être ton amie.

**A Lucie,**

Je ne sais pas si tu seras présente à mon pot de thèse : deux solutions, soit tu t'es cassé une jambe au foot, soit tu es partie en weekend ☺! Non je plaisante, ne le prends surtout pas mal ! J'adore ton côté pétillant et le fait que tu sois toujours partante pour tout ! Garde ton grain de folie !

**A Florent « FloFlo »,**

Même si tu as préféré picoler du bon vin plutôt que de venir à mon pot de thèse, je tiens quand même à te dire que j'étais ravie de te rencontrer ! Même si je peux parfois être un peu lourde ^^ j'apprécie ta bonne humeur constante. Merci pour ton aide précieuse pour ma thèse !

**A Magali Bour,**

Alors tu valides la robe – coiffure – maquillage ? Merci pour nos longues discussions, dans le service ou en dehors, et tes conseils précieux. Ne t'en fais pas, tu auras toujours un toit quand tu viendras à Lyon !!

### **A Isabelle, ma cat-sitteuse officielle!**

Merci pour ta gentillesse envers moi, mais aussi pour les bons soins prodigués à Asio ! Nos longues discussions en dosi ont égayé mon recueil de données.

### **A l'équipe de radiophysique :**

Merci à Vincent, Florent et Nicolas pour leur aide précieuse dans ma thèse.

A Isabelle Buchheit, Sandrine (SHU pour les intimes) Emilie, Noé, Karine et Fleur, Lucie (ne sois pas déçue tu as déjà ta propre dédicace plus haut).

### **Aux Manipulateurs en radiothérapie :**

Ju'Ma, Maxime, Cédric, Lucile, Christelle (la reine du scanner), Karen, July, Magali B et Magali G, Sandrine, Elodie, Vanessa, Loic, Joëlle, Françoise, Isabelle (Isabelle à l'appareil !) Christelle C, Armoule, Amélie, Elise, Thomas, Catherine, Isabelle, Amandine, Audrey, Jennifer, Marie-Line, Chantal, Céléstine, et Josiane, ainsi que et ceux que j'oublie.

### **Aux équipes soignantes du 1<sup>er</sup> Daum :**

Amandine, Aurélie, Marie V (Mon mentor officiel), Marie Z, Marion C, Marion S, Aicha, Jennifer, Cathy (la meilleure chef de tous les temps, merci de les avoir tous libérés pour qu'ils viennent à ma thèse !), Clément, Clémence, Morgane, Angélique, Lucie, Véronique, et toutes celles que j'oublie. Vous êtes sincèrement la meilleure équipe avec laquelle j'ai pu travailler ! Merci pour votre gentillesse et votre accueil, les petits repas partagés pendant les gardes et les longues discussions (pendant les moments de pause bien sur ;-))

### **A toutes les secrétaires de radiothérapie:**

Julia (alors quelles chaussures as-tu finalement mises ?), Ludivine, Aude, Ambre, Sylvie, Isabelle, et Sophie pour votre gentillesse avec moi, surtout pendant ces dernières semaines où la fatigue m'a souvent rendue un peu étourdie !

A Eva et Céline, le duo de choc ! Eva je te suis redevable pour beaucoup de choses ! Merci pour tous les services que tu m'as rendu, les signatures de papiers à la dernière minute ! Merci pour ton efficacité !

### **Au service d'oncologie médicale,**

Au Docteurs Maria Rios, Marie-Christine Kaminsky, Lionel Uwer, Pierre Lehair, Christelle Clément-Duchêne, Mathilde Deblock, Céline Gavaille, Marie François, et au Professeur Thierry Conroy, pour m'avoir si bien accueillie parmi vous pendant mes semestres dans votre service.

### **Au service du SSSPO**

Aux Docteurs Henry, Cretineau, Rousselot et Delattre, ainsi qu'à toute l'équipe médicale et paramédicale. Merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous pour mon premier semestre d'internat. Vous m'avez appris à prendre en charge un patient dans sa globalité, tant sur le plan physique que psychologique. Vos enseignements m'accompagneront tout au long de ma carrière.

### **A mes cointernes de radiothérapie Nancéens,**

Vous avez tous contribué à faire de mon internat une magnifique histoire pendant ces cinq dernières années. Merci de m'avoir soutenue lorsque je croulais sous les projets et que ça en devenait presque déraisonnable. Merci pour nos moments de rires dans le service, les pauses café trop longues et trop nombreuses, les potins de l'ICL mais pas que !

François, même si j'ai très longtemps eu peur de ta « relation » douteuse avec Philou, toi le Tic ou le Tac je n'ai jamais su, je suis ravie de vous avoir rencontrés Mumu et toi ! J'ai hâte de vous revoir plus souvent sur Lyon (ou Charbonnière-Les-bains) avec les filles.

Maria, merci pour les semestres d'internat qu'on a partagé (et même un binôme interne – Chef !) Merci pour ta bonne humeur et nos soirées aux Vedettes à refaire le monde ! Nos papotages et nos sirops en curie me manqueront !

Dany, l'éternel Chinois-Africain ! Ton humour décalé et ta joie de vivre manquent au service !

Claire, je t'ai malheureusement trop peu connue, mais je t'ai appréciée pour ta douceur et ta gentillesse. Ton mariage restera pour moi (et pour quelques personnes de l'ICL) un grand jour ;) !!

Andres # Huertas !!! Notre semestre d'été 2014 restera gravé dans ma mémoire ! Merci pour nos potins dans les couloirs, nos soirées endiablées sur la piste de danse, mais surtout tes conseils avisés et toujours bienveillants ! Merci également à Marion et toi pour m'avoir souvent hébergée pendant mes DU parisiens.

Raphaël, le Suisse. Toujours dans la joie et la bonne humeur ! Nos séances de sport et surtout ton short orange fluo me manquent !

Jipounet !!!! L'américain de LA ! Mon super cointerne et surtout mon ami. Merci pour ces 4 années passées ensemble, ton côté un peu tête en l'air et ton air embarrassé me font sourire rien qu'à y penser ! Tu me manques ! A bientôt ici ou ailleurs.

Thomas, le futur Suisse. J'ai apprécié ton calme et ta grande classe ! Je suis ravie que tu aies trouvé ta voie ! J'attends la virée dans ta Porsche « je sais plus combien de je ne sais quel modèle » dès que tu l'auras achetée ☺ !

Julien, merci pour ces 5 années passées ensemble, durant lesquelles tu as aussi été déménageur (Merci !!), maçon portugais, Monsieur œnologie #Officiel, le roi du barbecue... et j'en passe. Bref, t'es comme un couteau suisse, multifonction ! A bientôt sur Lyon.

Marylisa, alias Marylouloute ! Tu étais magnifique enceinte et débordante d'énergie ! Un vrai rayon de soleil dans le service et dans ma vie, dans une période pas évidente pour moi. Merci d'avoir été là.

Ma Ninis, adorable cointerne en or, toujours prête à rendre service même si tu commences d'abord par râler ! :D Merci pour cet internat qui n'aurait pas été le même sans toi. Tu es un modèle de courage. Je te souhaite de tout cœur d'être heureuse. J'espère que la distance ne nous empêchera pas de continuer à nous voir.

JF, le cointerne au grand cœur ! Merci pour ta gentillesse envers moi durant ces 4 dernières années. Tes câlins de réconfort dans les couloirs de l'ICL m'ont été d'une grande aide ! J'espère que nous continuerons à nous voir, Lyon ce n'est pas si loin !

Aude, Visinette pour les intimes. J'espère que tu seras contente de voir que tu as ta propre ligne de dédicace dans ma thèse !! ☺ Merci pour ta bonne humeur et ton grain de folie qui mettent de la joie dans le service ! Je suis contente d'avoir pu contribuer à ton choix de spécialité ! A bientôt pour de folles soirées lyonnaises.

Paul, Polouuuu. Finalement on se ressemble un peu tous les deux, toujours impliqués à 350% dans nos projets jusqu'à épuisement ! Tu es un impulsif au grand cœur ! Merci pour ces semestres passés ensemble, et à très vite pour le barbecue tant attendu dans ta magnifique demeure ! PS : t'as vérifié l'étanchéité de la terrasse ?

Nico, on ne se connaît pas depuis très longtemps mais je sais déjà que j'aurai adoré travailler avec toi ! Toujours de bonne humeur et prêt à rendre service ! Et tu as aussi quelques talents de déménageur ! A très vite autour de tous les verres que je t'ai promis !

A Mathilde C, que je connais encore peu, j'espère que nos chemins se croiseront à nouveau.  
(Je ne dis pas à Lyon car Mr Peiffert va avoir peur !)

A Alexander pour ta future relecture de ce manuscrit ! ☺

A Judicaël pour ton aide logistique dans les derniers jours difficiles qui ont précédé la thèse.  
A charge de revanche !

A tous les internes d'Onco-Med : Charlotte J, Anne, Aurélien, Marie, Imane, Cyril, Vincent  
(oui oui tu es encore dans les internes !), Delphine, Charlotte, Chloé, Mathilde CDC, Carole ...

## Au service de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest

**A toute l'équipe médicale du service de radiothérapie :** Pr Mahé, Dr Etienne Bardet, Mélanie, Nadia, Maud Aumont, Magali Leblanc, Augustin, Stéphane, Dr François Thillays. Merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous pendant ces 6 mois. C'est avec beaucoup de regret que je suis partie tant j'ai aimé travailler avec vous.

### **Au Dr Emmanuel Rio,**

Merci pour ces 6 mois passés à vos côtés, et la confiance que vous m'avez accordée dès mon arrivée. J'ai apprécié votre calme et votre sérénité en toutes circonstances, avec toujours beaucoup de sérieux mais également cette pointe d'humour qui a rendu ce binôme encore plus agréable ! Merci de m'avoir fait partager votre vision de la radiothérapie, vos conseils avisés m'ont énormément aidé dans mes choix professionnels. J'espère que nous auront l'occasion de retravailler ensemble.

**A toute l'équipe de radiophysique:** Albert, j'espère que tu ne m'en voudras plus d'avoir découvert les faisceaux non coplanaires ! Mathilde, Camille, Sophie, les veilleuses de nuit comme moi... Gregory, le génie de la radiophysique ! Merci pour ton aide précieuse pour ma thèse ! Raystation me manque !!!

**A toutes les secrétaires:** Nathalie pour notre duo de choc pendant ce semestre Nantais, Christine et tes gentils conseils, toujours une écoute attentive pour moi, merci ! Marie, et ton excentricité que j'aime tant, merci pour tous nos papotages et nos pauses dans le bureau des internes !

## À mes amis

### *A mes amis Nancéens,*

A la bande des copains de toujours, **Christelle et Alban** (Et petit Paul !), **Janice et Clément, Ben et Pierre**, merci d'être mes amis. Merci d'être toujours là pour moi, dans les bons mais surtout dans les mauvais moments, c'est à ça qu'on reconnaît les vrais amis. Même si les années et nos vies respectives ne nous permettent pas de nous voir aussi souvent qu'on le souhaiterait, à chaque retrouvaille c'est comme si l'on ne s'était jamais quitté ! Des amis pour la vie. Et beaucoup de belles choses en perspectives pour 2018...

**A Camille**, ma copinette, toi qui me comprends si bien. J'ai adoré nos semestres ensemble. Je ne te remercierais jamais assez pour m'avoir écoutée et conseillée quand j'en avais besoin. Je n'oublierais jamais nos folles soirées et nos longues discussions. Je suis heureuse pour vous trois, Charles à l'air de vous combler de bonheur. J'espère que l'on continuera à se voir très souvent.

**Aurélie B** (F désormais ??), merci pour ton amitié si précieuse depuis 5 ans. Tu as toujours été là pour moi, et je ne te remercierais jamais assez pour ça. Nos longues conversations au 1<sup>er</sup> Daum vont me manquer. J'espère que tu viendras me voir à Lyon !

**Marie Z**, merci pour nos longues conversations, tes conseils précieux (et vestimentaires !!), mais surtout ta douceur et ta gentillesse ! Merci d'essayer de me donner confiance en moi, c'est promis, j'essaierai de suivre tes conseils.

### *A mes amis Nantais,*

Votre rencontre a changé ma vie. Vous avez su m'accueillir parmi vous, moi, « la vieille au chat » et m'avez fait passer le meilleur semestre de tout mon internat, et probablement parmi les 6 meilleurs mois de ma vie !

**Ingrid et Marion**, mes cointernes de choc, toujours le mot pour rire. Vous avez écouté mes états d'âmes, mes peurs, mes peines mais surtout vous avez accepté mon grain de folie, et mon enthousiasme parfois un peu trop débordant. Merci de m'avoir écouté parler de ma thèse pendant 6 mois, nous y voilà enfin ! Enfin, merci d'avoir traversé la France pour venir me soutenir.

**Ingrid**, tu me comprends mieux que personne. Merci pour tous les conseils que tu as pu me donner, merci d'avoir écouté mes doutes, et mes peines, malgré tes propres problèmes. Tu as toujours été là pour moi. Merci de continuer à me donner des nouvelles quasi-quotidiennement, ça me touche énormément ! Nos conversations « Messenger » sont un vrai rayon de soleil !



**Marion**, petit chat !! Merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances ! Les séances de sport ne sont plus les mêmes sans toi. Personne ne me crie qu'il faut s'accrocher pour avoir les fesses fermes ☺ ! Tu es une personne au grand cœur, et j'espère que tu finiras par prendre conscience de tes capacités et de tes qualités.

**Lucie**, ma Lulu, on ne se connaît que depuis 6 mois mais c'est comme si on était amies de toujours ! Nos fous-rires, notre passion commune des chats, nos folles soirées à la Riboul et au Marlowe (la base !) Au Monsieur de kébab et à la Madame du Kébab ! C'était comme une évidence ! Tu m'as fais rajeunir, heureusement que je n'ai que 27 ans ! Merci d'être toujours là pour moi, de supporter mes 25 snaps d'Asio par jour et toutes les publications Instagram de Catloversclub and co! Merci d'être venue de l'autre bout de la France pour m'écouter parler de rayons ! L'avantage c'est que je vais enfin arrêter de te parler de ma thèse ! A nos vacances au ski avec Christine et à nos voyages à venir !

**Laura**, et notre passion commune des produits de beauté et du shopping. Au delà de tout ça tu es une personne exceptionnellement gentille, drôle, avec un grand cœur. J'ai beaucoup de chance de t'avoir rencontrée ! Nos petites virées secrètes à la Baule me manquent ! Merci d'être présente pour ce jour important.

**Célia**, et ta zouzou alors ??? ☺ Je ne me laisserai jamais de tous les mots bizarres que tu dis et de ton côté décalé qui fait tout ton charme ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et tous ceux à venir ! Et au fait, t'as demandé aux gens dans la rue si ils savent où trouver de la Weed ? Et sinon, tu veux conduire pour le retour ?

**Willi-Willi**, petit prince William, le black-juif-allemand (impossible non ?) #Le tombeur de l'internat ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, nos soirées à danser jusqu'au bout de la nuit ! Merci pour nous avoir fais partager des trophées de pêche, tes araignées de mer étaient délicieuses ! Je m'amuserai toujours de tes trajets Nantes-Paris en avion !

**Clément**, probablement la rencontre qui a le plus compté. Merci pour tes précieux conseils, sans toi je n'aurais peut être pas fais les mêmes choix. Tu m'as permis de laisser le passé derrière moi et de retrouver un peu de confiance en moi. Même si nos longues conversations ne m'auront jamais permis de savoir ce que tu pensais, tu es pour moi un véritable ami. Je te souhaite le meilleur pour la suite, notamment pour ton choix de spécialité. J'espère que nous aurons l'occasion de nous revoir.

**A tous mes amis de l'internat :** Lucie R (de Besac ! attention ça trisse !), Pauline (bientôt tu adopteras un chaton pouilleux de l'internat !), My-Van (et tes histoires de cœur improbables), LM (et ton air « à côté de la plaque » qui fait tout ton charme, merci pour les ronds-points à l'envers et les tours de parking d'internat !), Côme (# 1<sup>er</sup> Fan officiel de Disney mais surtout de la Reine des Neiges), Adrien (La force tranquille de l'anesthésiste !), Charles (Et nos improbables retrouvailles Nantaises !), Julien (Attend, je confonds toujours Julien et Adrien ?? Et alors avec ta zouzou ça donne quoi ? Et sinon ma copine elle t'intéresse pas ?!), Samuel (toujours perché, mais c'est comme ça qu'on t'aime ! T'as toujours tes énormes enceintes dans le coffre de ta voiture ?), Remy (surement le papa le plus cool que je connaisse !), Agathe (tu te serais pas fais voler ton vélo ?!), Payou (Quand-est-ce que tu nous emmène en virée pour fêter ton permis ? Merci de m'avoir si souvent ramenée à la maison !)

Merci à tous pour nos folles soirées endiablées! Promis ce soir on rentre tôt !

*A mes amis d'ici et d'ailleurs,*

**Elodie de Montpel' et Pauline de Bordeaux**, la dream team des DU ! Merci pour tous ces moments de complicité, ces petits restos potins, avec JP heureux au milieu de la bande de filles !

**Valentine**, tu es peut être en train d'accoucher au moment où je passe ma thèse, alors je ne peux pas t'en vouloir de ne pas être là ! A nos bons moments en DU, nos squattages chez Andres, les chambres partagées à la SFJRO, et surtout nos vacances à l'UCPA ! C'était top !! Et ça tombait à pic ! A bientôt sur Lyon !

**Christelle Rouget**, il y a des amitiés comme ça qui ne s'expliquent pas, mais qui sont juste une évidence. Différentes mais tellement proches à la fois, à chaque retrouvaille c'est comme si on ne s'était jamais quitté! Ma voisine d'exams pendant 6 ans ! J'aime ton petit grain de folie et ta façon de croquer la vie à pleines dents ! Mais surtout ta générosité et ta gentillesse. J'ai hâte de te retrouver sur Lyon !

## À ma famille

### **A ma mère,**

Maman, je te dédie cette thèse plus qu'à toute autre personne. Toi qui n'a jamais douté de mes capacités, toi qui m'estime et me surestime plus que personne, toi qui m'a élevée et soutenue avec amour et courage, malgré les épreuves, je te dois aujourd'hui ma réussite professionnelle et personnelle. Ta vie est un modèle de courage, et tu as toujours su faire face aux épreuves, la tête haute. J'espère te montrer aujourd'hui que j'ai su relever le défi d'avoir choisi cette spécialité qui nous a tant marquées. Tu n'as plus de craintes à avoir, ce travail me remplit de bonheur au quotidien, et tu es à mes côtés pour le voir !

Ce jour tu le sais, j'y ai pensé depuis mon entrée en médecine, et je vois déjà les étoiles et la fierté dans tes yeux. On y est enfin ! Merci pour tout.

Je t'aime.

### **A mon père,**

C'est avec une immense fierté que je soutiens aujourd'hui ma thèse, en pensant tout particulièrement à toi.

Ton absence est un vide quotidien. Mais c'est surtout ton courage et ta détermination qui m'ont portée jusqu'ici. Tu as su nous donner le goût du travail, et surtout de la persévérance, toi qui n'as jamais baissé les bras peu importe les épreuves. Je te remercie pour tous les sacrifices que tu as fait pour nos études à ma sœur et moi, grâce à toi nous n'avons manqué de rien. Je te dois mon choix de vie et de spécialité, « parce que les rayons c'est trop génial ! ». Tu es toujours là, dans tout ce que j'accomplis, et je sais qu'aujourd'hui encore plus, tu es fier de moi.

### **A ma sœur,**

Nounie, au moment où j'écris ces mots, j'espère que tu pourras être présente pour partager avec moi la fin de ce long chemin, enfin ! Merci d'avoir toujours cru en moi, avec cette admiration que tu as pour moi. Depuis toujours tu es un modèle et ton parcours en est le plus bel exemple ! C'est toujours avec beaucoup de fierté que je parle de toi. Malgré la différence d'âge, les années nous rapprochent de plus en plus. J'espère que tu prendras conscience de tes capacités hors-norme. Croque la vie à pleines dents, sans te préoccuper de ce qui peut se passer autour !

**A Louis et Romain,**

Sans qui la vie ne serait pas aussi drôle ! Vous m'apportez un vrai rayon de soleil ! Merci pour le bonheur que vous dégagez, même quand on ne peut s'échanger que quelques photos et vidéos. Malgré la distance, vous faites et ferez toujours partie de mon quotidien.

**A Jean-Yves,**

Même si tu n'es pas mon père, je sais qu'aujourd'hui tu n'en es pas moins fier pour autant. Merci d'être entré dans nos vies et d'avoir illuminé celle de maman ! Merci pour ta gentillesse envers moi, et surtout pour l'admiration que tu me portes ! Tes petits mots d'encouragements me touchent beaucoup. Merci d'être toujours là pour moi et de répondre présent à chaque fois que j'ai besoin de toi. Merci de nous faire partager tes passions, de tes leçons de piano aux jolis moments immortalisés par tes photos. Je sais d'ailleurs que grâce à toi je garderai de beaux souvenirs de cette journée si spéciale. Merci.

**A Philippe,**

Notre histoire aura marqué ces cinq années d'internat. De tes blagues douteuses à la jeune premier semestre que j'étais, à ce jour tant attendu de la thèse qui vient clore mon internat, il s'en est passé des choses ! Je te remercie de m'avoir fait découvrir ton univers et partagé tes passions de la cuisine, du bon vin, et des voyages ! Du coup de foudre au coup de gueule, nous avons partagé des moments inoubliables ! Merci d'avoir partagé mon quotidien pendant deux ans. A tes côtés j'ai grandi et changé ma vision du monde et des gens. Tu avais raison, en prenant du recul on y voit toujours plus clair. Je n'oublierai jamais tes précieux conseils. Il n'y a de mauvais choix que ceux qu'on assume pas. Enfin, merci d'être toujours là pour moi, jusqu'à la relecture de ce manuscrit.

**A Mimine et Asio, victimes de ma cat-addiction !**

## Serment d’Hippocrate

« Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque ».

## Table des matières

---

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>27</b>
<b>MISE AU POINT.....</b>	<b>28</b>
<b>1.1 Généralités .....</b>	<b>28</b>
1.1.1 Epidémiologie .....	28
1.1.2 Anatomie et drainage lymphatique.....	28
1.1.3 Histopathologie .....	29
1.1.4 Facteurs de risque.....	29
<b>1.2 Prise en charge .....</b>	<b>31</b>
1.2.1 Bilan pré-thérapeutique .....	31
1.2.2 Stadification .....	32
1.2.3 Traitements.....	32
<b>1.3 La radiothérapie dans le cancer du canal anal .....</b>	<b>35</b>
<b>1.4 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).....</b>	<b>37</b>
1.4.1 Principe de la RCMI.....	37
1.4.2 Intérêt de la RCMI dans le traitement des cancers du canal anal.....	40
1.4.3 Définition des volumes cibles pour la RCMI du canal anal.....	41
<b>1.5 Justification de notre étude .....</b>	<b>44</b>
<b>ARTICLE (anglais) .....</b>	<b>45</b>
<b>1.1 Summary.....</b>	<b>46</b>
<b>1.2 Introduction.....</b>	<b>47</b>
<b>1.3 Materials and Methods.....</b>	<b>48</b>
<b>1.4 Results .....</b>	<b>51</b>
<b>1.5 Discussion.....</b>	<b>54</b>
<b>1.6 Tables .....</b>	<b>57</b>
<b>1.7 Figures.....</b>	<b>63</b>
<b>1.8 Appendix.....</b>	<b>64</b>
<b>1.9 Supplementary .....</b>	<b>67</b>
<b>1.10 References.....</b>	<b>72</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DE LA THÈSE .....</b>	<b>76</b>

## ABREVIATIONS

---

5FU : 5-Fluoro-uracile

CEA : carcinome épidermoïde de l'an

CE : carcinome épidermoïde

HPV : human papilloma virus

IRM : imagerie par resonance magnétique

MMC : mitomycine C

OMS : organisation mondiale de la santé

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RLR : récurrence locoregionale

RL : récurrence locale

RR : récurrence régionale

SCC : squamous cell carcinoma

TEP : tomographie par émission de positrons

TR : toucher rectal

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

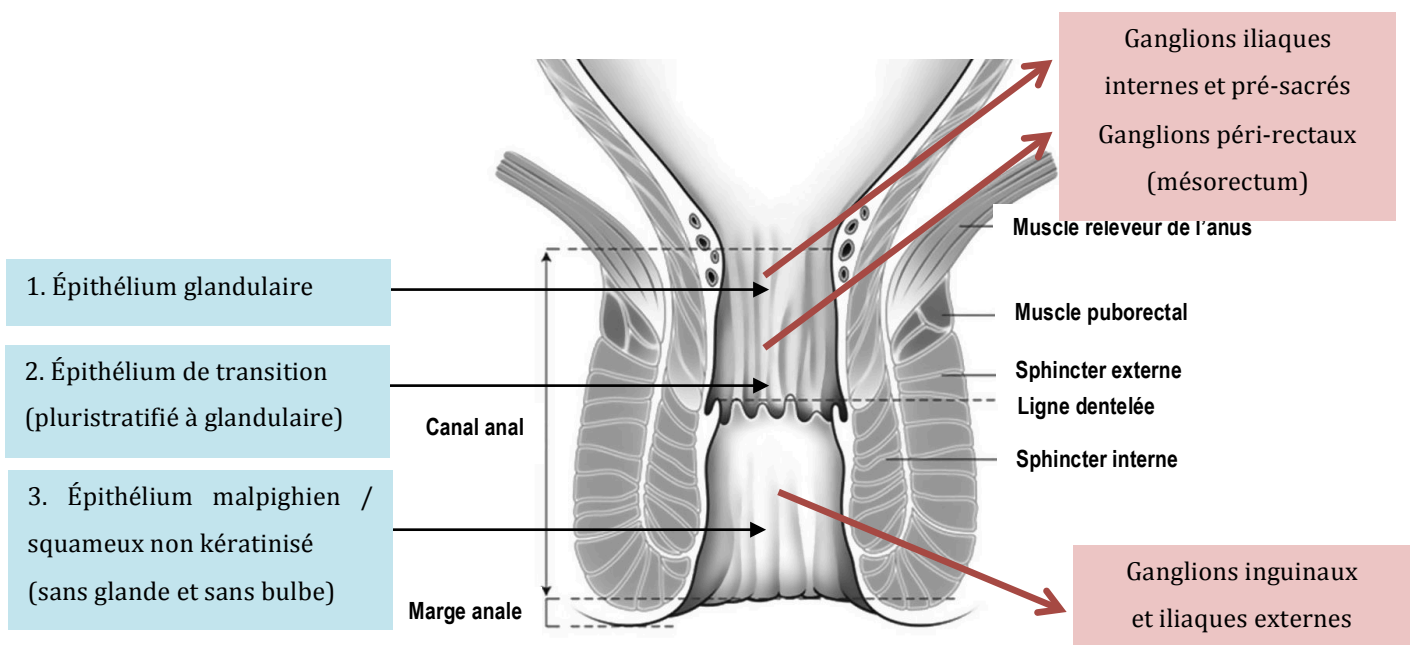
## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Epidémiologie

Le cancer du canal anal est un cancer rare, représentant 2 à 4% des cancers digestifs (1,2). Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle ajustée sur l'âge est inférieure à 2 pour 100.000 personnes-années, et est estimée à 1,4 personnes-années en France, soit environ 500 à 600 nouveaux cas par an. Son incidence a augmenté durant ces dernières années, en particulier chez les femmes (3–8). La majorité des cancers de l'anus sont des carcinomes épidermoïdes (9).

Il existe une nette prédominance féminine (sex ratio femme/homme autour de 1/4 en France), et deux tiers des patients ont plus de 65 ans. L'incidence de cancer de l'anus a augmenté de façon importante sur les dernières décennies et l'âge au diagnostic diminue. On note notamment l'émergence d'une population plus jeune, pouvant être attribuée aux facteurs de risque que sont le papillomavirus humain (HPV) à haut risque oncogénique, le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), les habitudes sexuelles à risque, l'immunodépression et le tabac (10).

### 1.1.2 Anatomie et drainage lymphatique



**Figure 1.** Anatomie et drainage lymphatique de la région anale (coupe coronale)



Le canal anal est situé à la partie distale du tube digestif, entre le rectum et la marge anale, et mesure 3 à 4 cm. La marge anale correspond au revêtement cutané péri-anal s'étendant sur un rayon de 5-6 cm autour de la jonction ano-cutanée. 85% des cancers sont développés au dépend du canal anal et 15% au niveau de la marge anale. L'extension des cancers du canal anal vers la marge anale et inversement est fréquente.

Le cancer du canal anal est une tumeur lymphophile. Environ 20% des patients présentent un envahissement ganglionnaire au diagnostic. Le drainage lymphatique se fait selon deux courants: l'un ascendant vers les ganglions périrectaux (mésorectum), iliaques internes et pré-sacrés pour les lésions au-dessus de la ligne dentelée. Le deuxième courant est antérieur vers les ganglions inguinaux et iliaques externes pour les lésions en dessous de la ligne dentelée (Figure 1).

### 1.1.3 Histopathologie

Le carcinome épidermoïde est l'histopathologie la plus fréquente et représente près de 95% des cancers de l'anus.

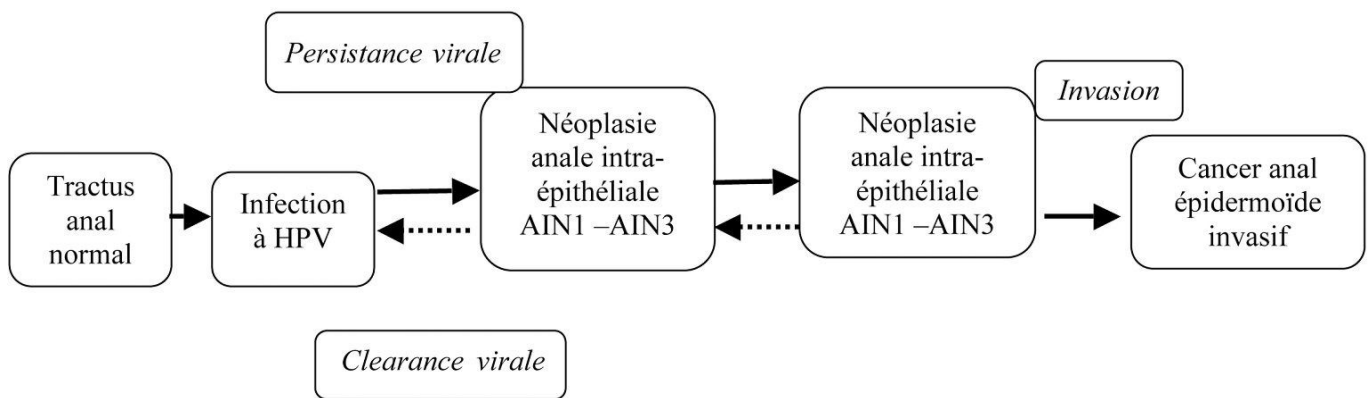
Dans la dernière classification OMS de 2010, le carcinome épidermoïde regroupe les trois sous-types histopathologiques que sont le carcinome à grandes cellules kératinisantes, le carcinome à grandes cellules non kératinisantes et le carcinome à cellules basaloïdes (également appelé cloacogénique) (11).

Les autres types histologiques sont beaucoup plus rares et comprennent les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés, les carcinomes verruqueux, les lymphomes et les sarcomes.

### 1.1.4 Facteurs de risque

- **HPV** : son rôle dans la cancérogénèse des carcinomes épidermoïdes de l'anus (CEA) est décrite depuis plus de 20 ans (12) et représente le facteur étiologique le plus important. Le CEA est associé à une infection par HPV dans 80 à 90% des cas. Le génotype le plus fréquent est HPV16 (présent dans environ 75 % des cancers anaux), suivi de HPV18 (présent dans 6 % des cas) (13,14)

Comme pour le cancer du col utérin, le développement du cancer anal repose sur une succession de lésions histologiques initiée par l'infection à HPV. La chronologie de cette séquence est mal connue. Son étude est difficile en raison à la fois de la rareté de ce cancer et du phénomène de «clearance» ou de disparition naturelle de l'infection à HPV (Figure 2).



*D'après Cancéro dig. Dossier thématique : le cancer du canal anal. Vol. 3 N° 4 - 2011*

**Figure 2.** Les différentes étapes de l'histoire naturelle du développement du carcinome épidermoïde de l'anus

- **Immunodépression** : L'immunodépression favorise la transformation maligne de la dysplasie induite par HPV. Les patients infectés par le VIH ont un risque 30 fois plus élevé de développer un CEA que la population générale (15). Sur le même principe, la prise de traitements immunosuppresseurs, notamment dans un contexte de greffe d'organe, est un facteur de risque.
- **Autres facteurs** : Si la plupart des études suggèrent que l'infection HPV est nécessaire à la survenue du cancer anal, le rôle d'autres facteurs est évoqué. L'indépendance de la liaison entre ces facteurs et le cancer anal est difficile à établir en raison des liens qui les unissent avec l'infection à HPV. Ainsi, les rapports anaux réceptifs (pour les deux sexes), l'homosexualité masculine, la présence de condylomes et un nombre élevé de partenaires sexuels sont associés à la survenue de cancer anal (16); ils le sont aussi à l'infection HPV. Le lien entre la consommation de tabac et le cancer de l'anus a été suggéré depuis longtemps (17). Le tabagisme actif pourrait avoir un rôle dans la persistance de l'infection par HPV. Enfin, des données récentes suggèrent que l'incidence des CEA serait plus élevée chez les patients atteints de maladie de Crohn (18).

## 1.2 Prise en charge

### 1.2.1 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan diagnostique et pré-thérapeutique du cancer du canal anal comporte :

- Un bilan clinique initial qui comprend :
  - **Un interrogatoire** à la recherche des antécédents personnels (notamment infection VIH)
  - **Un examen clinique** avec toucher rectal (et anoscopie si besoin, parfois sous anesthésie générale si l'examen est douloureux). Une évaluation précise de la dimension en hauteur, de la circonférence, de la distance par rapport à la marge anale et aux muscles releveurs de l'anus, de l'infiltration des plans sphinctériens, et du caractère infiltrant, bourgeonnant ou ulcéré doit être faite.
  - **Une palpation des aires ganglionnaires** notamment inguinales et susclaviculaires à la recherche d'adénopathies.
  - **Chez les femmes, un examen gynécologique** comprenant un toucher vaginal et un examen au spéculum est effectué pour apprécier l'envahissement ou non de la paroi vaginale. La réalisation d'un frottis à la recherche d'une infection par HPV est également recommandée.
  - **Un bilan biologique** avec dosage du marqueur tumoral sanguin SCC et sérologie VIH, avec l'accord du patient.
  
- Un bilan paraclinique locorégional qui comprend :
  - **Une IRM pelvienne**, qui précise l'épaisseur maximale de la tumeur, l'envahissement des sphincters et recherche des adénopathies périrectales.
  - **Un scanner thoraco-abdomino-pelvien** avec injection de produit de contraste.
  - **Un TEP scanner.** Son indication n'est désormais plus discutée dans le bilan d'extension des cancers de l'anus. Avec une sensibilité variant de 89% à 100% par rapport au scanner ou à l'IRM pour la détection de la tumeur primitive comme des ganglions envahis, elle amène à modifier le stade dans 13 à 42 % des cas selon les études (19–23).
  - **Optionnel** : échographie endocavitaire anale et rectale pour les tumeurs < 5cm; échographie inguinale avec cytoponction en cas d'adénopathie inguinale.

### 1.2.2 Stadification

La stadification du cancer anal est faite selon la dernière classification (7<sup>ème</sup> édition) TNM clinique de l'UICC (Union for International Cancer Control) de 2009 et la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Tableaux 1 et 2)

<b>T-Tumeur primitive</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ <b>2 cm</b> dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur > <b>2 cm</b> et ≤ <b>5 cm</b> dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > <b>5 cm</b> dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur de n'importe quelle dimension, <b>envahissant un ou plusieurs organes adjacents</b> : vagin, urètre, vessie (l'envahissement du muscle isolé n'est pas classé T4)
<b>N-Adénopathies régionales</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement ganglionnaire non évaluable
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
<b>N1</b>	Adénopathies <b>périmrectales</b>
<b>N2</b>	Adénopathies <b>unilatérales</b> iliaques internes et/ou inguinales
<b>N3</b>	Adénopathies inguinales et/ou iliaques internes <b>bilatérales</b>
<b>M-Métastases</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase
<b>M1</b>	Métastases à distance

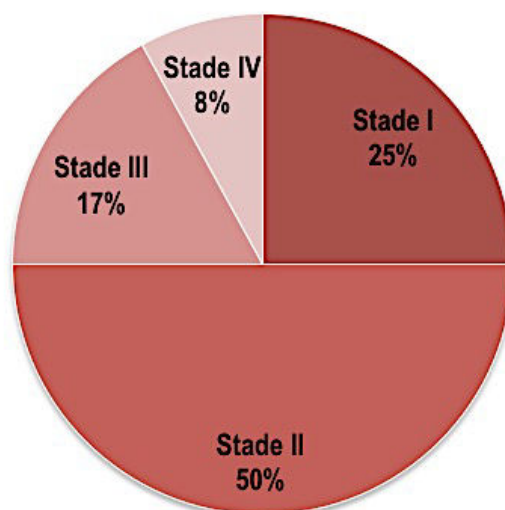
**Tableau 1.** Classification 2009 TNM clinique du cancer du canal anal (UICC, 7<sup>ème</sup> édition)

<b>Stades</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2-T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N1	M0
	Tout T	<b>N2-N3</b>	M0
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	<b>M1</b>

**Tableau 2.** Stadification du cancer du canal anal (classification de l'AJCC)

### 1.2.3 Traitements

75% des patients présentent une maladie localement avancée au diagnostic (Figure 3). Les récurrences sont principalement locorégionales, et concernent 20 à 30% des patients (24–26). La majorité des récurrences surviennent dans les 2 ans suivant la fin du traitement, et sont responsables de la plupart des décès liés au cancer du canal anal, faisant du contrôle locoregional l'objectif principal du traitement.



**Figure 3.** Répartition de la population par stade au diagnostic (%)

*D'après Bilimoria KY, et al. Dis Colon Rectum 2009;52:624–631.*

#### 1.2.3.1 Historique des traitements et de ses avancées :

- **Dans les années 1970–1980**, le traitement des CEA était chirurgical, donnant lieu à une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive (27). Aujourd'hui, la chirurgie n'est réservée qu'aux échecs de la radiochimiothérapie.
- **Dans les années 1980–1990**, les travaux de l'école française de radiothérapie et du « Princess Margaret Hospital » de Toronto ont fait reculer les indications chirurgicales, en démontrant la radiosensibilité des tumeurs du canal anal. Ainsi, la chirurgie a été remplacée par une radiothérapie, au début néoadjuvante, puis exclusive ou associée à une chimiothérapie (28–31).
- **Dans les années 1990–2000**, six essais de phase III ont permis de définir la prise en charge de référence pour les cancers de stades II et III par radiochimiothérapie concomitante, avec une radiothérapie délivrant généralement une dose totale de 45 Gy dans le volume cible prévisionnel pelvien et un complément de dose de 14 à 20 Gy dans la tumeur et les ganglions pathologiques, à raison de cinq fractions de 1,8 Gy par semaine (24,32–37)

#### 1.2.3.2 Le traitement standard : la radio-chimiothérapie concomitante :

Désormais, la radio-chimiothérapie concomitante à base de 5-Fluoro-uracile (5-FU) et mitomycine C (MMC) est le traitement de référence des CEA localement avancés. La chimiothérapie concomitante consiste en deux cycles de 5-FU (J1–4 et J29–32, en perfusion continue intraveineuse de 1000 mg/m<sup>2</sup>) et MMC (J1 et J29, par injection intraveineuse de 10 mg/m<sup>2</sup>) administrés à 28 jours d'intervalle (38)

### 1.2.3.3 Indications de traitement selon le stade :

- Radiothérapie seule pour les stades I (Tumeur  $\leq$  2cm dans sa plus grande dimension) +/-les tumeurs T2 < 4cm, N0.
- **Radiochimiothérapie = traitement de référence pour les stades II et III**
- Chirurgie:
  - De rattrapage si récidive = amputation abdomino-périnéale.
  - De dérivation: colostomie première dans les cancers fistulisés, occlusifs ou incontinence anale invalidante.
  - Ganglionnaire: en option si N+ avant ou après RT-CT (technique de ganglion sentinelle en développement)
- Pas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante ni adjuvante.

### 1.2.3.4 Place de la curiethérapie interstitielle

La curiethérapie peut être utilisée dans le traitement du canal anal, en complément de la radiothérapie externe pelvienne, pour délivrer le complément de dose ou « boost » au niveau de la tumeur. Ses indications sont limitées aux tumeurs anales de petite taille, non circonférentielles et n'envahissant pas d'organes de voisinage. Actuellement la curiethérapie peut être réalisée par une technique à haut débit de dose (1 fraction de 6Gy ou 2 fractions de 5 Gy) ou plus volontiers, en débit pulsé selon un débit de 0,5Gy par heure, et une dose de 15 à 20 Gy.

### 1.2.3.5 Suivi post-thérapeutique

La surveillance est avant tout clinique, avec toucher rectal, palpation des aires inguinales et sus-claviculaires, tous les 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. La surveillance est annuelle ensuite. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en pratique courante mais une IRM pelvienne tous les 6 mois pendant 3 ans peut être proposée (Tableau 3).

Examens	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> année	3 <sup>ère</sup> à 5 <sup>ème</sup> année	Après 5 ans
TR	Tous les 3 à 4 mois	Tous les 6 mois	optionnel
Examen clinique	Tous les 3 à 4 mois	Tous les 6 mois	optionnel
Anuscopie (en option)	Tous les 3 à 4 mois	Tous les 6 mois	optionnel
Scanner	Tous les 6 mois	1/an	
En option : IRM et TEP	Pour les tumeurs de stade III	Pour les tumeurs de stade III	

**Tableau 3.** Rythme de surveillance selon le référentiel ONCOLOR

### 1.3 La radiothérapie dans le cancer du canal anal

En devenant le standard de traitement, la radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie concomitante a révolutionné la prise en charge des CEA. La préservation sphinctérienne est obtenue chez environ 75 à 80% des patients (35,36,39).

Il n'y a pas de consensus international sur les doses à délivrer, que ce soit en situation prophylactique ou dans le volume tumoral et les ganglions atteints (Tableau 4).

Etude	Dose prophylactique	Complément de dose	Dose totale	Fractionnement
<b>ESTRO 2014 (6)</b>	40-50 Gy	15-25 Gy	–	
<b>TNCD 2010 (40)</b>	36 Gy ou 45 Gy	15-20Gy ou 23,4Gy	60-65 Gy	1,8 Gy/fraction
<b>NCCN 2014 (41)</b>	45 Gy	9-14 Gy	54-59 Gy	5 fois/semaine
<b>AGITG 2014 (35)</b>	42-45 Gy	5-9 Gy	50,4-54 Gy	

**Tableau 4 :** Niveaux de dose proposés au niveau des ganglions prophylactiques et du volume tumoral et des ganglions atteints pour les cancers du canal anal localement évolués.

En France, la dose prophylactique correspondant à la tumeur et aux aires ganglionnaires pelviennes est généralement de 30 à 45 Gy en 15 à 25 fractions. Le complément d'irradiation localisé à la tumeur du canal anal et aux adénopathies initialement envahies délivre en moyenne 15 à 20 Gy. La dose totale dans les sites initialement envahis est donc de 60–65 Gy en 30–35 fractions, soit 1,8 Gy par fraction.

Il n'est plus recommandé d'interrompre le traitement entre les deux séquences d'irradiation. Historiquement, la pause entre la première série d'irradiation et le complément atteignait 6 à 8 semaines afin de permettre la cicatrisation de la radioépithélite aiguë et d'évaluer la réponse. L'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 92-08 a montré l'effet délétère d'un intervalle libre de deux semaines en cours de radiothérapie conformationnelle et chimiothérapie concomitante. Avec un recul de 8ans, les taux de survie globale, de survie sans maladie, de survie sans colostomie et contrôle locorégional des patients traités avec intervalle libre (n = 20) étaient inférieurs à ceux des patients traités sans intervalle libre (n = 46) (respectivement 43% contre 73%, 34 contre 63%, 34% contre 63%, 71% contre 85%). Par ailleurs, les taux de toxicité aiguë pour les patients traités sans intervalle libre étaient élevés [toxicité de grade 3 et plus hématologique (78 %), dermatologique (78 %), digestive (28 %) et infectieuse (17 %)] (43).

Les voies de drainage lymphatique ainsi que le caractère lymphophile des tumeurs anales rendent nécessaire le traitement d'un volume ganglionnaire pelvien de forme complexe en « U » (Image 1), à l'origine de toxicité aiguë et tardive avec les techniques de radiothérapie bidimensionnelle ou conformationnelle classique (35). Ces toxicités peuvent donner lieu à des interruptions de traitement, et donc une diminution de l'efficacité thérapeutique.

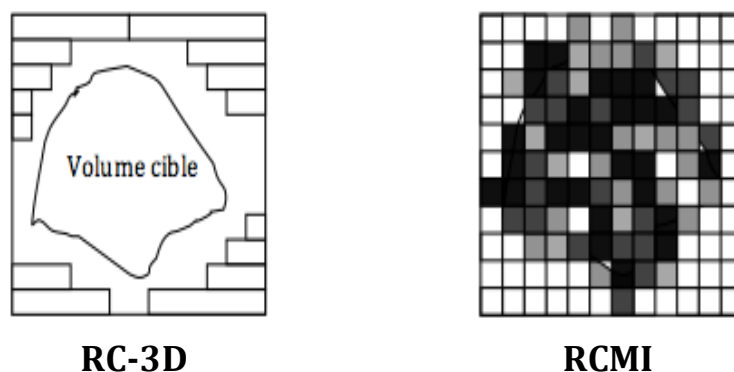
L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de mieux conformer la dose aux volumes cibles complexes à traiter, en épargnant les organes à risque.



## 1.4 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

### 1.4.1 Principe de la RCMI

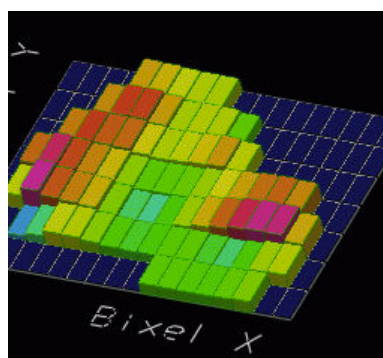
La RCMI n'est possible que grâce aux acquis de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, tels que les systèmes d'immobilisation, les progrès de l'imagerie, l'informatisation des systèmes de planification de traitement (TPS) et le collimateur multilames. Elle utilise une modulation de la fluence des photons à l'intérieur du faisceau permettant une épargne des organes à risque.



*Mazeron et al. Paris 2005*

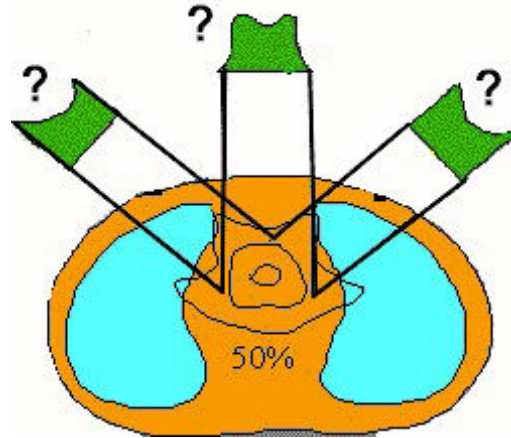
**Illustration 1** : Illustration de la modulation de fluence du faisceau en RCMI en comparaison à la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC-3D)

En pratique, le champ d'irradiation est découpé en petits éléments de surface (les bixels ou «beam elements») auxquels est associé un poids (fraction de dose ou nombre d'unités moteur (UM)). La RCMI repose sur un système de planification inverse qui consiste pour l'opérateur, à définir des contraintes d'objectifs de dose dans le volume cible et des contraintes de dose pour les organes critiques.



**Illustration 2** : Illustration des bixels ou « beam elements »

La planification repose sur une méthode de calcul inverse, avec itérations successives, qui va prendre en compte les contraintes de doses sur les différents volumes pour aboutir à la solution «optimale» la plus proche possible des contraintes prescrites par le radiothérapeute.



**Illustration 3 :** Illustration du principe de planification inverse

Il existe différentes techniques de RCMI (Tableau 5) :

- **Les modes à position de faisceau fixe** regroupent : le mode statique segmenté (step and shoot) et le mode dynamique (sliding window).
  - Le mode dynamique consiste en un déplacement du collimateur multilames en continu pendant la délivrance de la dose avec un déplacement complet du collimateur multilames d'un côté à l'autre du faisceau.
  - Le mode statique segmenté (step and shoot) est une délivrance de la dose de façon discontinue (2 à 20 segments d'irradiation par faisceau) avec le déplacement du collimateur entre chaque période d'irradiation. Il utilise moins d'unités moniteur que le mode dynamique mais avec un temps d'irradiation plus long.
- **La tomothérapie hélicoïdale** regroupe une imagerie tridimensionnelle (scanner fan beam de 3,5 MV) et un accélérateur linéaire de 6 MV embarqué sur un anneau avec un asservissement de la translation de la table permettant une irradiation hélicoïdale alors que l'ouverture-fermeture du collimateur multilames et la délivrance de la dose sont continues.
- **L'arcthérapie volumique modulée** permet une optimisation de la délivrance de la dose grâce à trois paramètres principaux : le déplacement continu et la variation de la vitesse des lames du collimateur multilames, la variation possible du débit de dose en continu et la variation de la vitesse du bras sur un ou deux arcs. Cette dernière technique permet un gain en temps et en nombre d'unités moniteur avec l'utilisation d'un ou deux arcs.

	RCMI dynamique	RCMI statique segmentée	Tomothérapie	Arcthérapie
Mouvement des lames	Oui, continu Vitesse variable	Oui Mouvement discontinu	Oui, continu	Oui, continu Vitesse variable
Rotation du bras	Non	Non	Oui Vitesse constante	Oui Vitesse variable
Débit de dose	Continu Fixe	Discontinu Fixe	Continu Fixe	Continu Variable
Rotation du collimateur	Non	Non	–	Oui
Nombre de faisceaux	5-7-9	5-7-9-12	Hélicoïdal	1 ou 2 × 360°
Temps d'irradiation	10-15 min	10-20 min	4-6 min	2-3 min
Nombre d'unités moniteur (UM)	> 1000	< 1000	> 1000	< 500

**Tableau 5 :** Comparaison des différentes techniques de RCMI

*D'après I. Troussier et al. Cancer/radiothérapie 19 (2015) 127-138*

Enfin, la RCMI est indissociable d'une imagerie de contrôle en salle de traitement [radiothérapie guidée par l'image (IGRT)] au quotidien pour un traitement plus précis et plus reproductible au vu des forts gradients de dose générés par cette technique. Ce guidage par l'image repose soit sur une imagerie bidimensionnelle en kilovolt (deux clichés orthogonaux, 1-3 mGy) permettant de vérifier le bon positionnement du patient avec un recalage sur les structures osseuses, soit sur une imagerie tridimensionnelle permettant un recalage millimétrique et une visualisation des tissus mous (vérifier la réplétion du rectum sur un traitement de cancer de la prostate par exemple). Une imagerie tridimensionnelle est possible soit par tomographie conique (cone beam CT ou CBCT) (kilovolt, dose 16 à 80 mGy, temps de réalisation 2 à 3 minutes), soit par tomographie hélicoïdale (megavolt, 1,5 cGy/séance, temps de réalisation de 4 minutes). Pour les cancers du canal anal, un recalage osseux est réalisé par imagerie bidimensionnelle et/ou tridimensionnelle (tomographie conique) sur les accélérateurs linéaires classiques.

### 1.4.2 Intérêt de la RCMI dans le traitement des cancers du canal anal

Les cancers du canal anal sont une bonne indication de traitement par RCMI. En effet, le volume cible a une forme de « U complexe » comprenant le canal anal et le pelvis postérieurs et à l'opposé les aires ganglionnaires inguinales antérieures (Illustration 4).



**Illustration 4:** Illustration de la complexité du volume cible pour une tumeur du canal anal. Le volume ganglionnaire prophylactique à irradier, associé à la tumeur anale forme un volume complexe, en « U », entraînant une irradiation du tube digestif et du bassin.

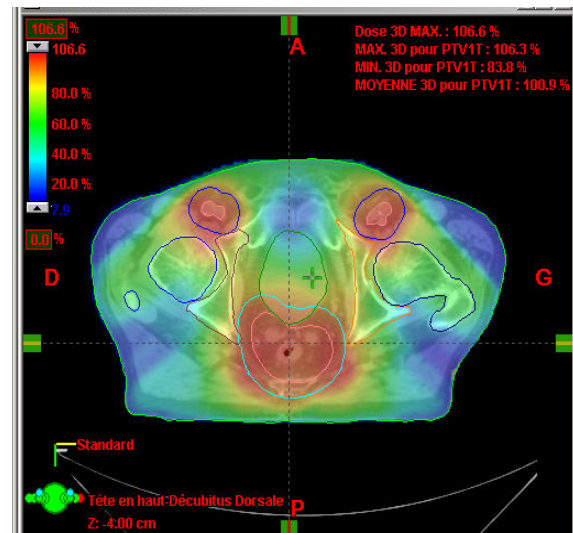
À partir de 2005, les premières études comparatives dosimétriques RCMI et radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ont été publiées pour les cancers du canal anal (44–46). La RCMI réduit significativement les doses aux organes à risque tout en gardant une bonne couverture tumorale et une homogénéité de dose aux volumes cibles prévisionnels. (Illustration 5)

L'essai du RTOG 0529 n'a pas atteint l'objectif principal qui était la diminution de la toxicité aiguë de grade 2 de 15 % par rapport à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Cependant, dans cet essai, les cas de toxicité de grade 3 ou plus cutanée et digestive étaient significativement moins nombreux avec une probabilité de survie équivalente à deux ans (47). En définissant des contraintes de dose au bassin (os iliaques), la toxicité hématologique pouvait elle aussi être réduite. La RCMI a ainsi permis de réduire ou de ne plus planifier d'intervalle libre entre les deux temps de traitement.

Dans son rapport actualisé de juillet 2015, la Haute autorité de santé (HAS) a validé l'indication de la RCMI pour le traitement des cancers du canal anal sous réserve de son utilisation par une équipe expérimentée (48).



RT-3D



RCMI

**Illustration 5** : Comparaison des isodoses : à gauche en radiothérapie externe en 3 dimensions (RT-3D) et à droite en radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

### 1.4.3 Définition des volumes cibles pour la RCMI du canal anal

L'utilisation de la RCMI requiert une expertise et un soin particulier à apporter au choix et à la délimitation des volumes cibles, notamment des régions ganglionnaires de drainage, afin d'éviter une diminution du contrôle local par une mauvaise définition de la cible ou un manque de marge.

L'oncologue radiothérapeute définit manuellement les volumes cibles et organes à risque sur le scanner de planification de radiothérapie, à l'aide de l'examen clinique, de l'IRM et /ou du TEP-scanner. On définit plusieurs volumes :

- **Le volume tumoral macroscopique ou GTV** (Gross Tumor Volume) qui correspond à la tumeur, à ses extensions macroscopiques locales (GTV T) et aux adénopathies visualisées sur l'imagerie scanographique, en IRM ou en échocytoscopie (GTV N).
- **Le volume tumoral anatomoclinique ou CTV** (Clinical Target Volume) qui comprend :
  - *Le CTV 1 ou CTV prophylactique* qui englobe l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes : périrectale, iliaques internes, externes et communes, ilio-obturatrices, présacrée, inguinales et les fosses ischiorectales. Une marge de 7 à 8 mm est généralement recommandée autour des vaisseaux iliaques pour définir ce volume cible anatomoclinique, en excluant les structures musculaires et osseuses.
  - *Le CTV 2 ou CTV boost* obtenu par adjonction d'une marge de 5 à 10 mm autour du des GTV T et N.

- **Enfin, le volume cible prévisionnel ou PTV** (Planned Target Volume) est obtenu en ajoutant une marge de 7 à 10 mm autour du CTV afin de tenir compte du mouvement des organes et des incertitudes de repositionnement du patient.

Trois référentiels d'aide à la délimitation ont été proposés par les sociétés savantes ou les groupes coopératifs de recherche. Ces référentiels de délimitation sont l'aboutissement d'un consensus d'experts et tendent à homogénéiser les pratiques. Le premier atlas a été développé par Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) à l'occasion de l'essai 0529 (étude de phase 2 évaluant la RCMi associée à la chimiothérapie) après que les contours des cinq premiers patients inclus aient été jugés inadéquats (49). Le deuxième outil d'aide à la délimitation est disponible sur le Site Internet français de Radioanatomie et d'Autoenseignement à la Délimitation Siriade (50), avec le concours de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Enfin, plus récemment l'Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) a publié des recommandations de délimitation pour la RCMi (42).

Ces différents référentiels s'accordent sur la nécessité d'irradier l'ensemble des aires ganglionnaires iliaques externes et internes, ilio-obturatrices bilatéralement, ainsi que le mésorectum, correspondant aux aires périrectales, mais présentent également des différences (Tableau 6).

En effet, le référentiel Siriade propose de limiter l'inclusion de l'espace présacré aux tumeurs T3-T4 ou avec atteinte ganglionnaire avérée (examen clinique, IRM, TEP-scanographie). Les auteurs français proposent, en plus des aires précédemment citées, l'inclusion des régions iliaques communes en option pour les tumeurs de stade T3-4 et/ou N2-3.

Le référentiel du RTOG ne définit pas la région des fosses ischiorectales dans les aires ganglionnaires à inclure. Cependant, les auteurs préconisent, pour les tumeurs localement évoluées, d'ajouter une marge de 2 cm autour des aires périrectale et pré-sacrée, ce qui tend donc à inclure partiellement la région des fosses ischiorectales.

L'AGITG recommande l'inclusion de toutes les aires ganglionnaires précédemment citées quels que soient les stades, hormis pour le cas des tumeurs classées T1N0. Dans ce cas, les auteurs proposent comme option d'exclure les aires ganglionnaires inguinales ainsi que celles situées dans le haut pelvis, c'est-à-dire au-dessus de la limite postérieure des articulations sacro-iliaques.

Référentiel	Groupe							
	Iliaque interne	Iliaque externe	Ilio-obturateur	Périmrectal	Fosses ischio-rectales	Inguinal	Présacré	Iliaque commun
<b>Siriade</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	T3-T4 et/ou N+	T3-T4 et/ou N2-3
<b>RTOG</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	NR	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	NR
<b>AGITG</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N sauf T1,N0	Tout T, Tout N	NR

NR : non référencé

**Tableau 6 :** Recommandations de délimitation des aires ganglionnaires en fonction du stade tumoral selon les référentiels.

*D'après V Vendrely et al. Cancer/radiothérapie (2013)*

En 2016, la Société Française de radiothérapie Oncologique (SFRO) a publié des recommandations pour la pratique de la radiothérapie, incluant les tumeurs du canal anal (51). La délimitation des volumes cibles, incluant les aires ganglionnaires pelviennes a été détaillée avec précision. Les auteurs recommandent l'irradiation des aires périmrectale, présacrée, iliaques internes, externes et communes, inguinales, ilio-obturatrices, ainsi que des fosses ischio-rectales. Cependant, l'irradiation des aires inguinales, présacrée et iliaques communes reste discutée pour les tumeurs N0.

## 1.5 Justification de notre étude

L'utilisation de la RCMI pour le traitement des cancers de l'anus en France est récente (2005). Les gradients de dose abruptes engendré par cette technique nécessitent une précision dans la délinéation des volumes cibles anatomocliniques, afin de ne pas compromettre leur bonne couverture.

Des référentiels d'aide à la délinéation existent, afin d'aider le radiothérapeute dans l'étape de délinéation. Cependant, ces outils sont principalement basés sur les constatations de la RT-3D. De plus, il existe des différences entre les recommandations des sociétés savantes, notamment pour la délinéation des aires ganglionnaires inguinales, présacrée, iliaques communes et des fosses ischio-rectales.

Les données actuelles de la littérature montrent qu'après radiochimiothérapie exclusive, les récurrences sont majoritairement locorégionales et surviennent chez environ 20% des patients. Cependant, peu d'études se sont intéressées à la localisation exacte de ces récurrences par rapport aux champs d'irradiation (25,26). De plus, aucune ne s'est intéressée aux récurrences des CEA depuis le début des traitements par RCMI. Dans d'autres pathologies, notamment en ORL, des études ont montré qu'il existait un risque accru de récurrence marginale depuis le passage de la RT-3D à la RCMI (52–54).

L'objectif de cette étude était donc double : décrire précisément la topographie des récurrences locorégionales des cancers du canal par rapport aux champs d'irradiation, et rechercher des facteurs de risques de récurrence, liés à la technique de RCMI et à la qualité de délinéation.



**Title: Intensity-modulated radiation therapy of anal squamous cell carcinoma: impact of delineation quality on regional recurrence**

Authors: Nathalie Rouard \*<sup>a</sup>, Didier Peiffert<sup>a</sup>, Emmanuel Rio<sup>c</sup>, Marc-André Mahé<sup>c</sup>, Gregory Delpon<sup>c</sup>, Vincent Marchesi<sup>a</sup>, Alexander T. Falk<sup>a,d</sup>, Julia Salleron<sup>b</sup>, Anne-Agathe Serre<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre-Les-Nancy, France

<sup>b</sup> Cellule Data-biostatistiques, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre-Les-Nancy, France

<sup>c</sup>Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, F-44800 Saint-Herblain, France

<sup>d</sup>Département de Radiothérapie, centre Antoine Lacassagne, F-06000 Nice, France

\*Corresponding author: Anne-Agathe Serre<sup>a</sup>

Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine,  
F-54500 Vandoeuvre-Les-Nancy

E-mail address: [aa.serre@nancy.unicancer.fr](mailto:aa.serre@nancy.unicancer.fr)

Running Head: Anal cancer, predictors of recurrences

Keywords: Anal carcinoma, IMRT, recurrence, delineation, predictive factors

## 1.1 Summary

Introduction: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is currently used to treat anal squamous cell carcinoma (ASCC). The conformal target volumes and the steep dose gradients may result in marginal misses. We analyzed patterns of locoregional recurrences (LRR) and the delineation quality to determine IMRT-specific predictive factors.

Material and Methods: Lymph node area delineations were classified as "compliant" or "non-compliant" according to experts workgroups recommendations. The recurrence volume ( $V_{\text{recur}}$ ) was delineated on initial planning-CT by recurrence imaging registration. The  $V_{\text{recur}}$  was determined to be "in-field" (IF), "marginal" (ML), or "out-of-field" (OF) in regard to the 95% isodose coverage.

Results: Out of 165 patients, 30 had LRR: 27 local recurrences (LR) and 14 regional recurrences (RR). Among the LR, 20 (74%) were IF, 4 (15%) ML, and 2 (7%) OF. RR were mostly in inguinal (54.5%), external iliac (21.2%), presacral (12.1%), and common iliac (9.1%) nodes. Eighteen (54.5%) RR were IF, 6 (18.2%) ML, and 9 (27.3%) OF. A performance status  $\geq 2$  ( $p=0.007$ ) and active smoking ( $p=0.025$ ) were predictors of LR. Immunodepression ( $p=0.012$ ), initial involvement of external iliac area ( $p < 0.001$ ), and non-compliant delineation for  $\geq 10$  areas ( $p=0.005$ ) were predictors of RR.

Conclusions: New predictive factors for recurrences of ASSC treated with IMRT have been found, suggesting that the delineation accuracy is essential for regional control.

## 1.2 Introduction

Exclusive chemoradiotherapy with concurrent administration of 5-fluoro-uracil (5-FU) and mitomycin-C (MMC) is the current standard of care for locally advanced anal squamous cell carcinoma (ASCC) (24,32–35). Locoregional recurrence (LRR) is the predominant type of relapse, occurring in 20-30% of patients, mainly within two years of treatment (24–26).

The introduction of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for anal cancer in 2005 has allowed radiation doses to be delivered in a more conformational way than conventional three-dimensional (3D) conformal radiotherapy (RT). IMRT allows for a better planning target volume (PTV) coverage. This reduces doses delivered to organs at risk, thereby decreasing acute and late toxicities (44,45,47,55–58).

This technique requires specific skills and operator experience in order to achieve precise delineation (47). The more conformal target volumes and the steep dose gradients of IMRT may result in an increase in LRR. Marginal misses have been shown to occur in head and neck cancer after switching from conventional RT to IMRT (53,54). To our knowledge, since the development of IMRT, no data describing the topography of LRR has been presented in the literature.

This work was a retrospective study reporting a series of patients treated by IMRT for ASSC in two French radiotherapy centers. The primary objective was to describe the exact patterns of LRR and to search for predictive factors, such as delineation risk factors in particular. Secondary objectives were to evaluate overall survival, disease-free survival, and freedom from definitive colostomy.

## **1.3 Materials and Methods**

### **Patients**

We included all consecutive patients treated by IMRT for ASSC from the time that IMRT was first used at each center (i.e. starting in December 2006 at the Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes, France and as of October 2009 at the Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France) until December 2015.

### **Inclusion criteria**

Eligible patients were patients with histologically documented squamous cell carcinoma of anal canal or anal margin.

External beam radiotherapy (EBRT) had to be performed using IMRT, with curative intent, either alone or with concurrent chemotherapy, depending on the staging.

Exclusion criteria were non-squamous histologies and patients with visceral metastases.

### **Chemoradiotherapy**

#### **- Radiotherapy planning:**

The delineation was performed by a radiation oncologist. The gross tumor volume (GTV) was defined as that of the primary tumor (GTV T) and the involved nodes (GTV N). Two clinical target volumes (CTV), designated CTV1 and CTV2, were delineated. CTV1 corresponded to the mesorectum and the regional prophylactic lymph node areas (usually the presacral, internal-external and common iliac, inguinal, ischio-rectal fossas, and ilio-obturator lymph nodes). CTV2 was created by adding a 5-15 mm margin around the GTV. An additional 5-10 mm margin was added to create the planned target volume (PTV).

EBRT was performed using the IMRT procedures available at the two medical centers (i.e. volumetric modulated arc radiotherapy or helical tomotherapy). EBRT was delivered in one course (in case of a simultaneous integrated boost) or in two courses with or without a gap, typically lasting two weeks. The recommended dose to the CTV1 was 45–50 Gy, with five fractions per week as 1.8 or 2Gy daily fractions. A complementary dose or “boost” of 15-20 Gy was given to the CTV2 by EBRT or brachytherapy (BT) (pulsed-dose-rate BT or iridium wires) for eligible patients. In a limited number of cases, an additional intermediate dose level of 9 Gy was used for the involved nodes.

- Chemotherapy:

Patients with advanced ASSC (i.e. a tumor size  $\geq 4$  cm, or with lymph node involvement) received concomitant chemotherapy. Standard chemotherapy consisted of two cycles of MMC (10 mg/m<sup>2</sup>) given as a bolus and a continuous venous infusion of 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>) from day 1 to day 5, on the first and the last week of the RT. Other chemotherapy regimens could be used, depending on patient comorbidities or ongoing therapeutic trials.

### **Follow-up**

Clinical outcomes were evaluated by physical examination within three months of treatment. Patients were then evaluated every four months for two years, every six months for five years, and yearly after that. Imaging was by computed tomography (CT) and/or positron emission tomography (PET)-CT for regional and distant responses, while endoscopic ultrasound and/or magnetic resonance imaging (MRI) were used for local response. Biopsies were only performed for patients who did not exhibit a significant treatment response, or presented disease progression.

Local failure was defined as the recurrence or persistence of disease within the primary tumor site. Regional failure was defined as the recurrence or persistence of disease elsewhere in the pelvis or in the inguinal nodes.

### **Endpoints**

For every patient, the delineation quality of each lymph node area (LNA) was analyzed, while distinguishing between the right-side and the left-side, for a total of 14 LNA per patient. The delineation was compared to a contouring atlas established by expert groups (42,49,50) and classified as being either "compliant" or "non-compliant". The compliance criteria that were used are presented in [Appendix 1](#). The reasons of non-compliance included no delineation and incorrectly delineated LNA.

- Recurrence study:

For patients with a locoregional recurrence, the recurrence imaging (CT, PET/CT, or MRI) was integrated into the treatment-planning system (TPS), (Eclipse® v11 in Nancy; Raystation® 5 in Nantes) and merged with the initial planning CT, associating rigid and soft tissues registrations according to the protocol detailed in [Appendix 2](#).

The recurrence volume ( $V_{\text{recur}}$ ) was identified on recurrence imaging and delineated on the initial RT or BT planning CT with the image merging.  $V_{\text{recur}}$  were determined to be "in-field" (if 95% or more of  $V_{\text{recur}}$  was within the 95% isodose), "marginal" (if 20% to 95% of  $V_{\text{recur}}$  was within the 95% isodose), or "out-of-field" (if less than 20% of the  $V_{\text{recur}}$  was within the 95% isodose).

### **Statistical analysis:**

Statistical analysis was performed using SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC). The threshold for statistical significance was set as  $p < 0.05$ .

Overall survival (OS) was defined as the time interval between the start date of RT and the day of death from any causes. Surviving patients were censored at the date of last follow-up or five years after the start date of RT. Disease-free survival was defined as the date of local recurrence, regional recurrence, occurrence of distant metastases, or death (all causes), whichever occurred first. Locoregional recurrence (LRR) was defined as the time interval between the start date of RT and the date of local recurrence or regional recurrence, whichever occurred first. Local recurrence (LR) was defined as the time interval between the start date of RT and the date of local recurrence. Regional recurrence (RR) was defined as the time interval between the start date of RT and the date of regional recurrence. Only the first recurrences occurring locally or in a same nodal site were analyzed.

Kaplan-Meier method was used to represent each event. The association between each event and each prognostic factor was first investigated using bivariate and multivariate Cox proportional hazard models. The results were expressed as a hazard ratio (HR) [95% confidence interval (CI)]. Quantitative variables were transformed into binary variables by assessment of known clinical significance. The validity of the proportional hazard (PH) assumption was checked by determining the scaled Schoenfeld residuals (SSR). All variables with a p-value  $< 0.05$  in the bivariate Cox model were introduced in a multivariate Cox model with backward selection at  $p=0.05$ . Results of the final multivariate models are presented as the adjusted HR [95% CI].

## 1.4 Results

### *Patients and tumor characteristics*

One hundred and sixty-five patients were included and analyzed in Nancy (103) and Nantes (62). For 52.7% of the cases the tumors were T3 or T4. Two patients had stage 4 disease because of a periaortic lymph node involvement, and were treated with curative intent. Sixty percent of the patients had lymph node involvement at diagnosis, and 32.1% of the patients had inguinal node involvement. Patients and tumor characteristics are presented in [Table 1a](#).

### *Treatment characteristics*

Treatment characteristics are summarized in [Table 1b](#). Median overall treatment time (OTT) was 63 days (range 15-194 days). The median prophylactic dose to the pelvis was 45 Gy (range 19.80-52.50), and the median dose to the anal tumor was 65 Gy (range 19.80-70). Forty-seven (28.5%) patients had a brachytherapy boost. A gap > 3 days was performed for 124 (75.1%) patients, with a median time of 14.5 days (range 5-165 days). Chemotherapy was combined with radiotherapy for 130 (78.8 %) patients: 97 (74.6%) with MMC and 32 (25.4%) without MMC.

Delineation characteristics are summarized in [Table 2](#). GTV T was delineated for 83 (74.8%) patients who received an external RT boost and who did not have an initial surgical resection. The margin from the GTV T to the CTV2 T was zero, or  $\leq 0.5$  cm, for 50.3% of the patients; whereas 73.9% of patients had a margin from the CTV2 T to the PTV2 T that was > 0.5cm. The median number of involved lymph node sites (LNS) per patient was 1 (range 0-9), and 37% had two or more involved LNS. The GTV N was delineated for 55 (70.5%) of the patients, and the margin to the CTV2 N was zero for 24.4% of patients, while it ranged from 0.1 to 0.5 cm for 50% of the patients. Only three patients (1.8%) had the correct delineation for all of the prophylactic lymph node area (LNA) as recommended, and 81 (49.1%) patients had 10 or more LNA delineations that were non-compliant (NC). Inguinal, external iliac, obturator, ischiorectal fossas, and common iliac areas were the areas that were most frequently NC.

### *Survival and clinical outcomes*

The median follow-up was 33.8 months (range 9-111.1 months). The two- and five-year overall survival rates were 81.5% (95% CI [74.2 ; 86.9]) and 68.3% [5 ; 76], respectively, and freedom from definitive colostomy rates were 86.3% [79.5 ; 91] and 84.1% [76.6 ; 89.4], respectively.

The estimated two- and five-year rates of metastatic evolution were 10.8% [6.8 ; 16.8] and 12.8% [8.3 ; 19.5], respectively. Distant metastases occurred in 19 (11.5%) patients. The preferential sites for metastatic development were the liver (n=12), lung (n=8), and bone (n=3). The estimated two- and five-year disease-free survival rates were 70.9% [63.2 ; 77.3] and 60.8% [51.7 ; 68.7], respectively.

The two- and five-year LRR rates were 14.5% [12.9 ; 25.3] and 19.3% [13.7 ; 26.7], respectively. The median time from treatment to LRR was 9 months (range 3-60). Thirty patients developed LRR: 27 (90%) occurring locally and 14 (42%) occurring in pelvic nodes. Out of 27 cases of local recurrences, 21 patients underwent salvage surgeries consisting of abdomino-perineal resection, and 10 were eventually in complete remission. Of the 30 LRR, 28 (93.3%) occurred in the first two years following the initial treatment. Patterns of LRR are represented in [Figure 1](#).

The significant predictive factors of OS and LRR are presented in [Table 3a](#). In multivariate analysis, significant predictors of lower OS were being over 65 years of age (HR 2.43 [1.29 ; 4.60]), and immunodepression (HR 5.05 [1.72 ; 14.80]). A performance status  $\geq 2$  (HR 3.82 [1.31 ; 11.09]) and active smoking (HR 2.31 [1.11 ; 4.82]) were significant predictors for a higher rate of LRR. For the subgroup of patients with concurrent CT, regimens using MMC were also associated with better locoregional control in multivariate analysis (HR=0.39 [0.18 ; 0.89]).

### ***Topography and predictive factors of local recurrence (LR)***

Twenty-seven patients developed LR: fifteen had only LR; one had local and metastatic recurrence; eight had local and regional recurrences; and three presented local, regional, and metastatic recurrences ([Figure 1](#)). Two- and five-year local recurrence rates were 16.4% [11.3 ; 23.3] and 17.5% [12.2 ; 24.8], respectively.

Of the 27 local recurrences, 20 (74%) were in-field, 4 (15%) were marginal, 2 (7%) were out-of-field, and one was not analyzable due to a BT boost with iridium wires.

The significant predictive factors of LR are presented in [Table 3b](#). In multivariate analysis, significant predictors of LR were a performance status  $\geq 2$  (HR 4.48 [1.52 ; 13.19]) and active smoking (2.43 [1.12 ; 5.28]). For the subgroup of patients with concurrent CT, regimens using MMC were also associated with better local control in multivariate analysis (HR=0.39 [0.18 ; 0.89]).

The margins applied from the GTVT to the CTV2 T and from the CTV2 T to the PTV2 T were not found to be predictive factors for LR in univariate analysis (see [Supplementary data](#)).



### ***Topography and predictive factors of regional recurrence (RR)***

A total of 14 patients developed a RR, with a median of two LNS recurrences per patient (range 1-6). This amounted to 33 separate LNS recurrences. The localizations and topographical distributions of the RR are presented in [Table 4](#). The two- and five-year RR rates were both 9.4% [5.7 ; 15.4].

The RR were mostly located in inguinal (54.5%), external iliac (21.2%), presacral (12.1%), and common iliac (9.1%) lymph nodes; amounting to 78.8% of the RR. Eighteen (54.5%) of the RR were in-field, six (18.2%) were marginal, and nine (27.3%) were out-of-field.

Significant predictive factors of RR are presented in [Table 5](#). In multivariate analysis, immunodepression (HR 7.25 [1.54 ; 34.20]), initial involvement of external iliac LNS (HR 7.89 [2.54 ; 24.56]), and non-compliant delineation for  $\geq 10$  LNS (HR 9.09 [1.96 ; 42.15]) were significantly predictive of a higher incidence of RR.

Margins applied from the GTVN to the CTV2 N and from the CTV2 N to the PTV2 N were not found to be predictive factors for RR in univariate analysis (see [Supplementary data](#)).

## 1.5 Discussion

This retrospective study involved 165 patients treated by IMRT for ASSC in two French radiotherapy centers, with a median follow-up of 33.8 months. Thirty patients developed LRR. Most (90%) of the recurrences were local. The LR were mainly in-fields, developed at the initial tumor site. The RR were mainly in-fields too, although 27.3% were out-of-fields. In descending order, the RR mainly occurred in inguinal, external iliac, presacral, and common iliac nodes. A poor performance status and active smoking were found to be significant predictive factors of local and locoregional recurrence. Immunodepression, initial involvement of external iliac LNS, and non-compliant delineation for  $\geq 10$  LNS were significant predictors of a higher rate of RR.

Several randomized studies have reported LRR rates of about 20% after definitive chemoradiation for ASCC (39,36,35). Recurrences were mainly local, and 80% of them occurred in the first two years after treatment. Most studies to date have reported the recurrence sites, although none detailed their location in relation to the volume treated. Two studies to date have reported LRR sites after bi-dimensional radiotherapy. Wright and al. described 45 LRR in detail for a series of 180 patients (26). Twenty-five recurrences were local only, ten were regional only, and ten were both local and regional. Of the RR, eight were in inguinal nodes, four in external iliac nodes, four in common-iliac nodes, two in internal iliac nodes, and three in presacral nodes. Despite uncertainty in regard to the analysis, their topography relative to the radiotherapy fields suggests that five common-iliac or external iliac LNS were out-of-fields. Das et al. reported 24 LRR with a series of 167 patients (25). Eighteen patients had a local recurrence, while five had a regional recurrence, and one had an inguinal recurrence. Of the five RR, three were in-field, one was marginal, and one was out-of-field.

Our results are consistent with findings in the literature, both in terms of LRR rates and in terms of their topographical distributions. We provide an additional level of precision as a result of our use of recurrence analysis on dosimetric CT-scans. The LRR analysis was carried out using bone and soft tissues registrations between initial planning-CT and recurrence imaging. We obtained an accurate delineation and dose distribution analysis of recurrences.

A non-negligible portion of the RR was marginal or out-of-field. An incorrect delineation may be responsible for these recurrences. Furthermore, contouring atlas were proposed by groups of experts upon the introduction of IMRT use in France, and the recommendations were based on 3D-RT knowledge, particularly for upper-field limits. This could explain why some marginal or out-of-field RR were highly localized (e.g. common iliac, presacral, and paraaortic). Moreover, there is a

lack of agreement among expert groups in regard to which lymph node areas to treat according to the staging, especially for common iliac and inguinal nodes.

RR were mostly located in inguinal, external iliac, presacral, and common iliac lymph nodes. These recurrences occurred in patients without differences in N or T staging. This suggests that all patients, regardless of their stage of disease, should receive prophylactic radiation of all lymph node areas, including inguinal, common, and external iliac nodes; as well as presacral nodes up to the sacral promontory.

Our study highlighted some well-known risk factors for survival and recurrence rates. Immunodepression, regrouping immunosuppressive therapy, and being HIV-positive were significant predictive factors for overall survival and regional recurrence in multivariate analysis. This suggests that the immune system plays an important role in the response to treatment.

Active smoking significantly increased locoregional recurrence, as reflected by an elevated local recurrence rate (59). Smoking may induce a lower biological efficacy by causing tissue hypoxia, and it may impact on the oxygen-dependant effects of chemoradiation. This could explain the higher LR rates, remaining in-fields, despite of the dose escalation.

In univariate analysis, brachytherapy appeared to increase OS and local control rates. This result suggest a better biological efficacy for BT, and it is concordant with findings reported in the literature (60,61). However, indications for BT are limited to small and non-circumferential tumors. In our series, patients in the BT-boost group had a median tumor size of 30 mm, and 66% of the patients were N0 at diagnosis, while for the external RT group the median tumor size was 50 mm, with no nodal involvement for 70% of them. This may partly explain the improvement in local control rates.

Neither the T or the N stage were found to be predictive factors in our study. This could be due to higher doses delivered to the primary tumor and involved nodes in our study, with a median dose of 65Gy for T and N. In the study by Wright and al., only T3 and T4 disease received a boost dose to the primary tumor, with a median of 55 Gy, and the pelvic prophylactic dose was generally 30.6 Gy (26). In the study by Das and al., patients on average received 45 Gy to the primary tumor and the involved nodes (25). However, the number of initial involved LN (with a threshold value of two or more nodes) was predictive of a high RR rate in univariate analysis. External iliac and inguinal node involvement in particular were strongly associated with RR, thus suggesting that patients with inguinal or external iliac involvement require a more aggressive treatment and that particular attention should be given to the lymph node delineation.

Our study analyzed IMRT-specific parameters as potential predictive factors for locoregional control, such as the delineation quality of lymph node areas and the margin applied around the GTV and the CTV. While we did not find any association between the applied margins and local or regional control rates, we advise against not applying sufficient margins.

The most important finding in our study was in regard to the impact of the delineation quality of the lymph nodes area on regional control. We were able to establish that not following the guidelines for delineation for ten or more lymph node sites is a strong risk factor. In our study, 49.1% of the patients had non-compliant delineations for ten or more lymph node areas. Non-compliance of the internal iliac delineation appeared to be the strongest risk factor. These results suggested that the accuracy inherent to IMRT requires a substantial level of delineation quality based on expert recommendations.

Additionally, it would appear that not boosting an initially involved LNS can increase the RR rate. Most of the lymph nodes were not boosted either due to their small size (i.e.  $\leq 1$  cm), a low hypermetabolic state in PET-CT, or a near-complete regression after the first pelvic prophylactic irradiation session. Based on these findings, it would appear that it is important to boost all involved nodes, regardless of their size or their hypermetabolism. That is why an initial imaging assessment, including TEP-CT, appears to be essential to establish an accurate nodal staging.

In conclusion, this is the only study to date in regard to recurrence analysis since the introduction of IMRT in France to treat ASSC. Local recurrences remain mostly in-field without a delineation impact, despite dose escalations, thus raising the issue of the intrinsic tumor radiosensitivity. Moreover, brachytherapy boosts appear to increase local control in low stage tumors. This suggests that higher doses per fraction, delivered by IMRT with a simultaneous integrated boost, could increase local control. It is becoming increasingly clear that the immune system also plays a substantial role in tumor responses. We therefore believe that future studies will indicate that immunotherapy should be used in conjunction with the presently used treatments for ASSC.

The delineation quality of the prophylactic lymph node area seems to be a predictive factor of regional recurrence. Expert recommendations have been proposed to define the delineation quality, and it appears to be important that these guidelines are adhered to, regardless of T or N stage of the disease. PET-CT must be included in the initial imaging assessment to correctly detect and treat all involved nodes. An accurate analysis of regional recurrences, in a larger scale study that also takes into account initial involvement or staging, could help with updating delineation guidelines for IMRT.

## 1.6 Tables

Table 1a: Patient and tumor characteristics at diagnosis (N= 165)

Characteristics		Number of patients (%)
<b>Patient characteristics</b>		
Female gender		130 (78.8%)
Age (years). Median (range)		62.33 (34.7- 88.1)
< 65 years		98 (59.4%)
≥ 65 years		67 (40.6%)
Performance status	0	79 (47.9%)
	1	76 (46.1%)
	2	9 (5.4%)
	3	1 (0.6%)
Immunodepression*		7 (4.2%)
Active smoking		43 (26.2%)
<b>Tumor characteristics</b>		
<b>Tumor localization</b>		
	Anal canal	147 (89.1%)
	Anal margin	18 (10.9%)
<b>T stage</b>	T1	21 (12.7%)
	T2	57 (34.6%)
	T3	52 (31.5%)
	T4	35 (21.2%)
	<b>N stage</b>	N0
	N1	29 (17.6%)
	N2	36 (21.8%)
	N3	34 (20.6%)
<b>TNM stage</b>	1	12 (7.3%)
	2	46 (27.9%)
	3A	32 (19.4%)
	3B	73 (44.2%)
	4	2 (1.2%)
<b>Topography of the involved nodes</b>	Mesorectum	68 (41.2%)
	Inguinal	53 (32.1%)
	Internal iliac	21 (12.7%)
	External iliac	21 (12.7%)
	Presacral	18 (10.9%)
	Common iliac	6 (3.6%)
	Obturator	6 (3.6%)
	Periaortic	2 (1.2%)
	Ischiorectal fossa	1 (0.6%)
	<b>Tumor size (mm) median (range)</b>	
<b>Histological subtype</b>	Basaloid	21 (12.7%)
	Verrucous	2 (1.2%)
<b>Ulcerated lesion</b>		22 (13.3%)
<b>Keratinisation <sup>Δ</sup></b>	Yes	53 (42.7%)
	Moderate	42 (33.9%)
	No	29 (23.4%)
<b>Differentiation <sup>Δ</sup></b>	Well-differentiated	45 (34.3%)
	Moderately differentiated	52 (39.7%)
	Poorly differentiated	34 (26.0%)
<b>HPV Status</b>	Positive (p16+)	60 (36.4%)
	Negative	4 (2.4%)
	Not investigated	101 (61.2%)

\* Immunodepression = HIV positive patients (n=4) and immunosuppressive therapy (n=3)

<sup>Δ</sup> Forty-one (24.9%) missing for keratinization. Thirty-four (20.6%) missing for tumor grading

HPV: Human Papilloma Virus

Table 1b: Treatment characteristics (N= 165)

Characteristics	Number of patients
<b>Pretreatment colostomy</b>	4 (2.4%)
<b>Initial surgical resection</b>	14 (8.5%)
R0 surgery	2 (14.3%)
R1 surgery	12 (85.7%)
<b>Concomitant chemotherapy*</b>	130 (78.8%)
5FU + MMC	86 (66.2%)
5FU + cisplatin	23 (17.7%)
Capecitabine + MMC	10 (7.7%)
Carboplatin + 5FU	3 (2.3%)
Other**	8 (6.1%)
<b>Completed CT treatment *</b>	101 (77.7%)
<b>Overall treatment time. Median (range)</b>	63 (15-194)
<b>Gap (&gt; 3 days)</b>	124 (75.1%)
Number of days. Median (days) (range)	14.5 (5-165)
<b>Temporary breaks (&gt; 3 days)</b>	19 (11.5%)
Number of days. Median (range)	7 (4-46)
<b>Definitive breaks</b>	8 (4.8%)
<b>Anal tumor boost technique</b>	
External radiotherapy	118 (71.5%)
Brachytherapy	47 (28.5%)
<b>Anal tumor median total dose (Gy) (range)</b>	65 (19.80-70)
<b>Prophylactic dose to pelvis (Gy). Median (range)</b>	45 (19.80 – 52.50)
<b>Patients with boost to involved LNS</b>	78 (47.3%)
<b>Nodal (N+) median total dose (Gy) (range) <sup>Δ</sup></b>	64.80 (54-67)

\* In 130 patients who had concurrent chemotherapy

\*\* Capecitabine (n= 4) ; Capecitabine + Cisplatin (n= 1) ; 5-FU alone (n= 1); MMC alone (n = 1); 5FU + cisplatin + Erbitux (n= 1)

<sup>Δ</sup>In 78 patients with a boost to one or more involved LNS

CT= chemotherapy

MMC= mitomycin C

LNS= lymph node site

Table 2: Delineation characteristics (N= 165)

Characteristics		Number of patients (%)
<b>Initial tumor delineation*</b>		
GTV T delineated		83(74.8%)
CTV2 T delineated		87 (78.4%)
GTV T to CTV2 T margin (cm)	0	31 (27.9%)
	0.1-0.5	36 (32.4%)
	0.6-1	29 (25.2%)
	> 1	16 (14.4%)
CTV2 T to PTV2 T margin (cm)	≤ 0.5	29 (26.1%)
	> 0.5	86 (73.9%)
	<b>Initial involved LNS delineation</b>	
Median of involved LNS per patient (range)		1 (0-9)
Patients with ≥ 2 LNS involved		61 (37.0%)
Patients with involved LNS not boosted	≥ 1 LNS	35(21.2%)
	≥ 2 LNS	21 (12.7%)
GTV N delineated		55 (70.5%)
CTV2 N delineated		59 (75.6%)
GTV N to CTV2 N margin (cm)	0	19 (24.4%)
	0.1-0.5	39 (50.0%)
	> 0.5	20 (25.6%)
	CTV2 N to PTV2 N margin(cm)	≤ 0.5
	> 0.5	55 (70.5%)
<b>Prophylactic LNS delineation <sup>Δ</sup></b>		
Conforming for all LNS		3 (1.8%)
NC for 1 or more LNS		162 (98.2%)
NC for 10 or more LNS		81 (49.1%)
Delineation's compliance	Presacral	117 (70.9%)
	Mesorectum	106 (64.2%)
	Internal iliac <sup>α</sup>	89 (54.4%)
	Inguinal <sup>α</sup>	75 (45.4%)
	External iliac <sup>α</sup>	53 (32.1%)
	Obturator <sup>α</sup>	53 (32.12%)
	Ischiorectal fossa <sup>α</sup>	46 (27.9%)
	Common iliac <sup>α</sup>	22 (13.3%)

\* One hundred and eleven patients analyzable for tumor delineation, excluding patients with a BT boost and initial surgical resection

<sup>α</sup> Taking into account left-side and right-side LNS

LNS: Lymph node site

NC: non-conforming

Table 3a: Significant predictive factors of overall survival (OS) and locoregional recurrence (LRR) in univariate and multivariate Cox proportional hazard models.

Parameters		Univariate analyses		Multivariate analyses	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<b>Predictive factors of OS</b>					
Age (years)	<65	1		1	
	≥ 65	2.15 [1.16 ; 3.98]	0.015	2.43 [1.29 ; 4.60]	0.006
Immunodepression	No	1		1	
	Yes	3.70[1.30 ; 10.51]	0.014	5.05 [1.72 ; 14.80]	0.003
Definitive break	No	1		-	
	Yes	3.25 [1.15 ; 9.13]	0.025	-	
Anal tumor boost technique	External RT	1		-	
	Brachytherapy	0.42 [0.18 ; 0.95]	0.036	-	
Anal tumor total dose	< 64 Gy	1		-	
	≥ 64Gy	0.49 [0.25 ; 0.96]	0.038	-	
<b>Predictive factors of LRR</b>					
Performance Status	<2	1		1	
	≥ 2	3.01 [1.05 ; 8.66]	0.041	3.82 [1.31 ; 11.09]	0.014
Active smoking	No	1		1	
	Yes	2.22 [1.07 ; 4.61]	0.033	2.31 [1.11 ; 4.82]	0.026
Differentiation <sup>Δ</sup>	Poorly differentiated	1		-	
	Moderately differentiated	2.30 [0.62 ; 8.50]	0.211	-	
	Well differentiated	4.31[1.25 ; 14.89]	0.021	-	
Chemotherapy agents*	No MMC	1		-	
	MMC	0.39 [0.17 ; 0.86]	0.021	-	

\* In 130 patients who had concurrent CT, not included in multivariate analysis

<sup>Δ</sup> Not included in multivariate analysis due to 34 (20.6%) missing values

HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

Table 3b: Significant predictive factors of local recurrence in univariate and multivariate Cox proportional hazard models.

Parameters		Univariate analyses		Multivariate analyses	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Performance status	< 2	1		1	
	≥ 2	3.46 [1.19 ; 10.07]	0.023	4.48 [1.52 ; 13.19]	0.007
Immunodepression	No	1		1	
	Yes	3.54 [1.06 ; 11.83]	0.040	-	
Active smoking	No	1		1	
	Yes	2.30 [1.06 ; 4.97]	0.034	2.43 [1.12 ; 5.28]	0.025
Differentiation <sup>Δ</sup>	Poorly differentiated	1		-	
	Moderately differentiated	2.00 [0.53 ; 7.56]	0.304	-	
	Well differentiated	3.68 [1.05 ; 12.91]	0.042	-	
Chemotherapy agents*	No MMC	1		-	
	MMC	0.36 [0.16 ; 0.81]	0.014	-	
Anal tumor boost technique	External RT	1		-	
	Brachytherapy	0.28 [0.08 ; 0.95]	0.040	-	

\* In 130 patients who had concurrent CT, not included in multivariate analysis

<sup>Δ</sup> Not included in multivariate analysis due to 34 (20.6%) missing values

HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

MMC: Mitomycin C



Table 4: Topography of regional recurrences (N= 33 LNS)

Recurrence site	Type of recurrence			TOTAL (%)
	In-field	Marginal	Out-of-field	
Inguinal	7	2	3	<b>12 (36.4%)</b>
External iliac	5	1	1	<b>7 (21.1%)</b>
Presacral	2	2		<b>4 (12.1%)</b>
Common iliac		1	2	<b>3 (9.1%)</b>
Internal iliac	2			<b>2 (6.1%)</b>
Paraaortic			2	<b>2 (6.1%)</b>
Mesorectum	2			<b>2 (6.1%)</b>
Obturator			1	<b>1 (3.0%)</b>
Ischiorectal fossa				<b>0 (0%)</b>
<b>TOTAL (%)</b>	<b>18 (54.5%)</b>	<b>6 (18.2%)</b>	<b>9 (27.3%)</b>	<b>33 (100%)</b>

Table 5: Significant predictors of regional recurrence in univariate and multivariate Cox proportional hazard models.

Parameters		Univariate analyses		Multivariate analyses	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<b>Immunodepression</b>	No	1		1	
	Yes	4.46 [1.00 ; 19.97]	0.050	7.25 [1.54 ; 34.20]	0.012
<b>Involved LNS</b>	< 2	1		-	
	≥ 2	3.69 [1.24 ; 11.04]	0.019	-	
<b>External iliac involvement at diagnosis</b>	No	1		1	
	Yes	4.65 [1.55 ; 13.93]	0.006	7.89 [2.54 ; 24.56]	<0.001
<b>Inguinal involvement at diagnosis</b>	No	1		-	
	Yes	3.16 [1.10 ; 9.11]	0.003	-	
<b>Keratinization*</b>	No	1		-	
	Yes	0.32 [0.11 ; 0.97]	0.044	-	
<b>LNS with NC delineation <sup>α</sup></b>	< 10	1		1	
	≥ 10	5.77 [1.29 ; 25.78]	0.022	9.09 [1.96 ; 42.15]	0.005
<b>Involved LNS not boosted</b>	0 or 1	1		-	
	≥ 2	3.30 [1.03 ; 10.52]	0.044	-	
<b>Internal iliac delineation</b>	Conforming	1		-	
	NC	4.20 [1.17 ; 15.08]	0.027	-	

\* Not included in multivariate analysis due to 41 (24.9%) missing values

<sup>α</sup> Distinguishing left-side and right-side LNS

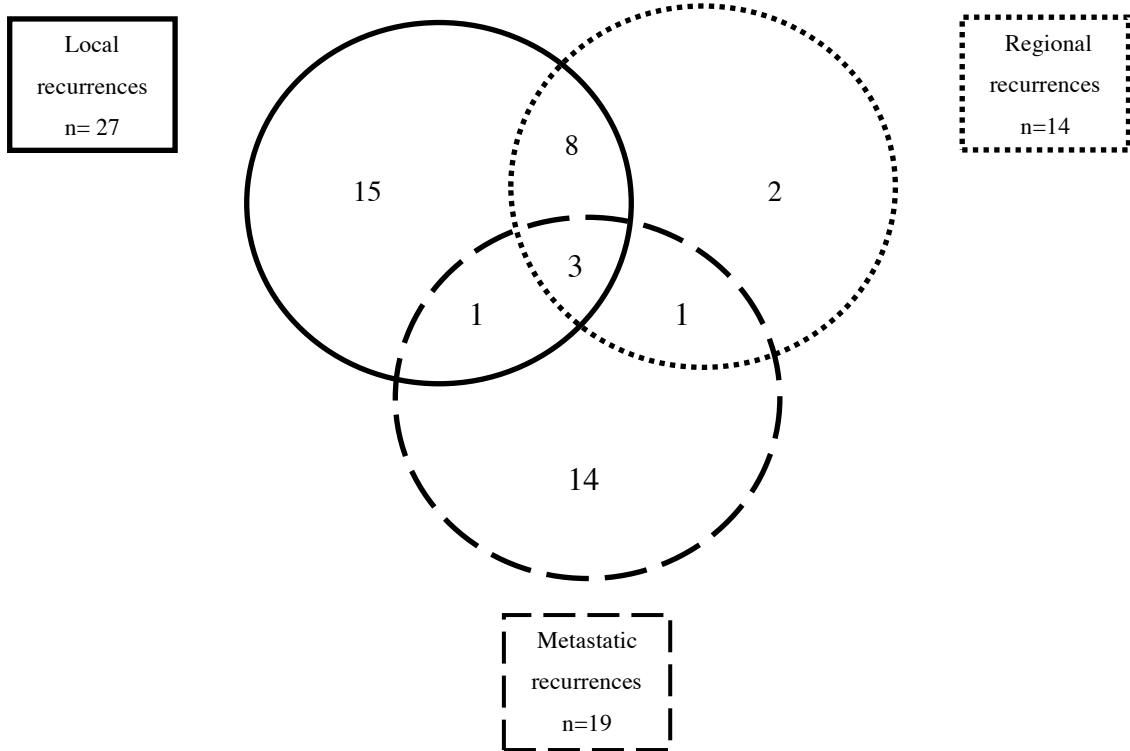
HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

LNS= Lymph node site

NC= non-conforming

## 1.7 Figures

Figure 1: Pattern of recurrences (N= 30)



## 1.8 Appendix

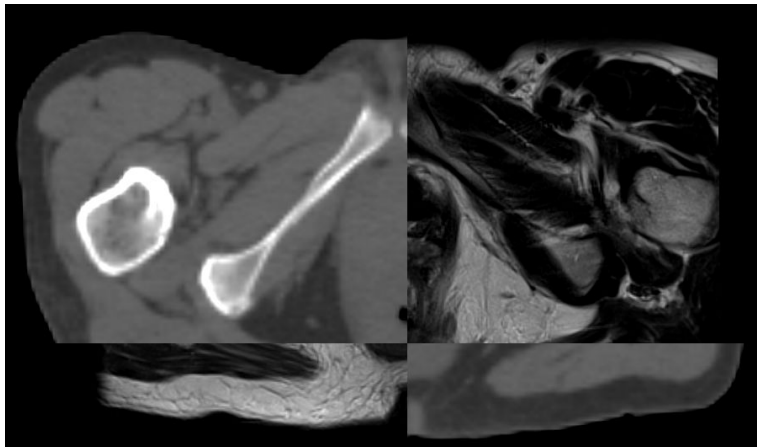
### Appendix 1: Compliance criteria used for the evaluation of delineation compliance

Lymph node area	Compliance guidelines
<b>Mesorectum</b>	<p><b>Complete volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: recto-sigmoid junction</li> <li>- <u>Caudal</u>: anorectal junction</li> <li>- <u>Anterior</u>: boundary formed by the anterior organs (i.e. the penile bulb and prostate + seminal vesicles and bladder for men / bladder, vagina, cervix and uterus for women)</li> <li>- <u>Posterior</u>: presacral space</li> <li>- <u>Lateral</u>: medial edge of levator ani in the lower pelvis, and internal iliac LNA in the upper pelvis</li> </ul>
<b>Presacral</b>	<p><b>Complete volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: sacral promontory (L5-S1 interspace)</li> <li>- <u>Caudal</u>: inferior edge of the coccyx</li> <li>- <u>Lateral</u>: sacro-iliac joints</li> <li>- <u>Anterior</u>: 10 mm anterior to the anterior sacral border</li> </ul>
<b>Internal iliac</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: iliac arteries bifurcation</li> <li>- <u>Caudal</u>: level of the obturator canal</li> </ul> <p><b>And</b> <math>\geq 7</math> mm margin around vessels excluding muscle and bone</p>
<b>External iliac</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: iliac arteries bifurcation</li> <li>- <u>Caudal</u>: transition level between the acetabulum's roof and the superior pubic rami</li> </ul> <p><b>And</b> <math>\geq 7</math> mm margin around vessels excluding muscle and bone</p>
<b>Common-iliac</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: aortic bifurcation</li> <li>- <u>Caudal</u>: iliac arteries bifurcation</li> </ul> <p><b>And</b> <math>\geq 7</math> mm margin around vessels excluding muscle and bone</p>
<b>Obturator</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: 3-5 mm cranial to the obturator canal</li> <li>- <u>Caudal</u>: obturator canal where the obturator artery exits the pelvis</li> <li>- <u>Anterior</u>: anterior extent of the obturator internus muscle</li> <li>- <u>Posterior</u>: internal iliac lymph node group</li> <li>- <u>Lateral</u>: obturator internus muscle</li> <li>- <u>Medial</u>: the bladder</li> </ul>
<b>Ischiorectal fossa</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: boundary formed by levator any, gluteus maximus, and obturator internus muscles</li> <li>- <u>Caudal</u>: anal verge</li> <li>- <u>Lateral</u>: ischial tuberosity, obturator internus, and gluteus maximus muscles</li> </ul>
<b>Inguinal</b>	<p><b>Compliant volume</b> = compliance with the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cranial</u>: level when the external iliac artery leaves the bony pelvis to become the femoral artery</li> <li>- <u>Caudal</u>: the lower edge of the ischial tuberosities</li> </ul> <p><b>And</b> respect the femoral triangle formed by the iliopsoas, pectineus, and adductor longus muscles with a margin of at least 20-mm in regard to the inguinal vessels. The anterior limit should reach to almost under the skin.</p>

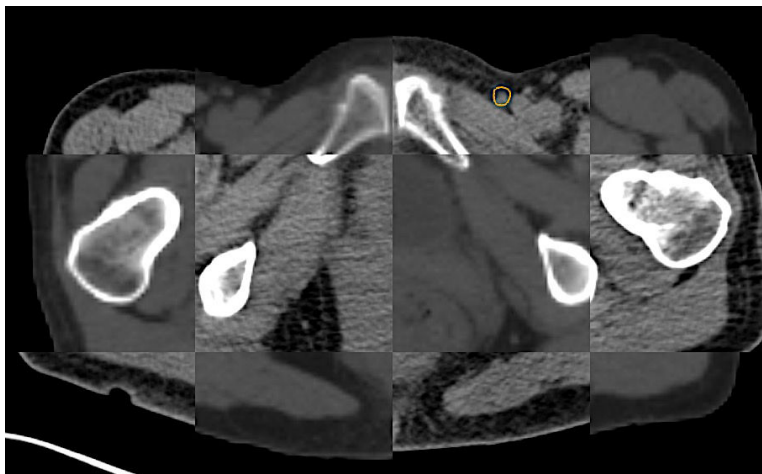
Appendix 2: Registration protocol for image merging

- **For local recurrences:** first, a rigid bone registration was performed, using bony landmarks such as the pubic symphysis, pubic rami, and sacrum. Second, the merge was corrected in a longitudinal direction, to replace the anal margin at the same slice level. Third, translations and/or rotations were performed to merge the anal canal and ischiorectal fossas on both imagings, in three dimensions. A merging of soft tissues was generally obtained on sagittal slices based on anatomical landmarks such as the levator ani muscle. This approach made it possible to overcome the differences in basin tilts between the two imaging modalities

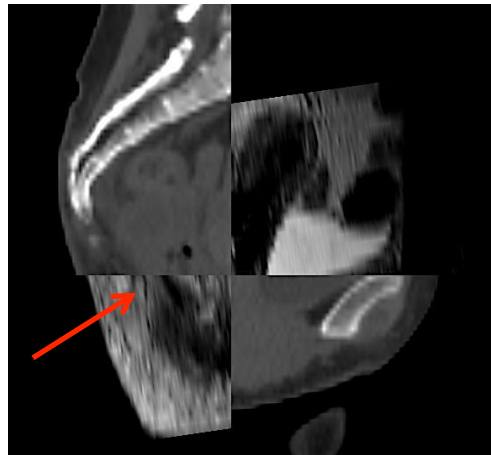
a) Bone registration with MRI



b) Bone registration with CT-scan



c) Sagittal merging on the levator ani muscle



- For patients who received a brachytherapy boost, the recurrence diagnosis imaging was merged with the initial planning CT and then with BT planning CT using Aquilab software v2.8.2 (Aquilab,Lille,France) and according to the same protocol. No analysis could be performed for one case of BT with iridium wires as the software was no longer available.
- **For regional recurrences**: only a rigid bone registration was performed, with the vascular and lymphatic axes following the bone structures.
- In case of merging with PET-CT, only the CT-scan was used.
- A single operator performed every recording using this protocol, and this was then checked by another radiation oncologist.

## 1.9 Supplementary

Supplementary results 1: Description of outcomes at 2, 3, and 5 years after radiotherapy with 95% confidence interval

<b>Outcomes</b>	<b>2-year rate (%)</b>	<b>3-year rate (%)</b>	<b>5-year rate (%)</b>
Overall survival	81.5 [74.2 ; 86.9]	74.1 [65.7 ; 80.8]	68.3 [59 ; 76]
Freedom from definitive colostomy rate	86.3 [79.5 ; 91]	85.4 [78.3 ; 90.2]	84.1 [76.6 ; 89.4]
Metastatic recurrence rate	10.8 [6.8 ; 16.8]	12.8 [8.3 ; 19.5]	12.8 [8.3 ; 19.5]
LRR rate	14.5 [12.9 ; 25.3]	19.3 [13.7 ; 26.7]	19.3 [13.7 ; 26.7]
Local recurrence rate	16.4 [11.3 ; 23.3]	17.5 [12.2 ; 24.8]	17.5 [12.2 ; 24.8]
Regional recurrence rate	9.4 [5.7 ; 15.4]	9.4 [5.7 ; 15.4]	9.4 [5.7 ; 15.4]
Disease-free survival	70.9 [63.2 ; 77.3]	65.7 [57.4 ; 72.7]	60.8 [51.7 ; 68.7]

Supplementary data results 2: Predictive factors of Overall Survival (OS) and Loco-Regional Recurrence (LRR) in univariate Cox proportional hazard models

Parameter		OS		LRR	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<b>Patient characteristics</b>					
<b>Gender</b>	Female	1		1	
	Male	1.37 [0.68 ; 2.73]	0.375	2.07 [0.96 ; 4.46]	0.062
<b>Age (years)</b>	< 65	1		1	
	≥ 65	2.15 [1.16 ; 3.98]	0.015	0.71 [0.32 ; 1.56]	0.395
<b>Performance status</b>	< 2	1		1	
	≥ 2	1.63 [0.58 ; 4.57]	0.355	3.01 [1.05 ; 8.66]	0.041
<b>Immunodepression</b>	No	1		1	
	Yes	3.70 [1.30 ; 10.51]	0.014	3.10 [0.94 ; 10.26]	0.064
<b>Active smoking</b>	No	1		1	
	Yes	0.96 [0.48 ; 1.92]	0.901	2.22 [1.07 ; 4.61]	0.033
<b>Tumor characteristics</b>					
<b>Tumor localization</b>	Anal canal	1		1	
	Anal margin	1.86 [0.82 ; 4.20]	0.135	2.10 [0.80 ; 5.50]	0.132
<b>Tumor size (cm)</b>	≤ 4	1		1	
	> 4	1.26 [0.68 ; 2.33]	0.470	1.34 [0.64 ; 2.81]	0.436
<b>T stage</b>	T1-T2	1		1	
	T3-T4	1.13 [0.61 ; 2.08]	0.703	1.33 [0.63 ; 2.79]	0.449
<b>N stage</b>	N0	1		1	
	N1	0.62 [0.20 ; 1.90]	0.406	0.53 [0.15 ; 1.88]	0.326
	N2-N3	1.76 [0.91 ; 3.42]	0.095	1.14 [0.53 ; 2.46]	0.744
<b>N stage</b>	N0	1		1	
	N+	1.39 [0.73 ; 2.65]	0.321	0.95 [0.45 ; 1.98]	0.883
<b>TNM stage</b>	1-2	1		1	
	3-4	1.24 [0.64 ; 2.39]	0.528	1.03 [0.48 ; 2.22]	0.932
<b>Basaloid subtype</b>	No	1		1	
	Yes	0.47 [0.14 ; 1.15]	0.205	NC <sup>a</sup>	
<b>Ulcerated tumor</b>	No	1		1	
	Yes	1.17 [0.49 ; 2.79]	0.719	1.85 [0.75 ; 4.56]	0.178
<b>Keratinization</b>	No	1		1	
	Yes	0.068 [0.32 ; 1.40]	0.294	0.72 [0.30 ; 1.74]	0.470
<b>Differentiation:</b>	Poorly differentiated	1		1	
	Moderately differentiated	1.29 [0.54 ; 3.03]	0.565	2.30 [0.62 ; 8.50]	0.211
	Well differentiated	1.35 [0.57 ; 3.23]	0.493	4.31 [1.25 ; 14.89]	0.021
<b>HPV</b>	Positive	0.72 [0.34 ; 1.43]	0.345	0.65 [0.29 ; 1.46]	0.65
	Others	1		1	
<b>Treatment characteristics</b>					
<b>Concurrent chemotherapy</b>	No	1		1	
	Yes	0.64 [0.33 ; 1.26]	0.202	1.21 [0.46 ; 3.16]	0.703
<b>Chemotherapy agents*</b>	No MMC	1		1	
	MMC	1.35 [0.57 ; 3.19]	0.487	0.39 [0.17 ; 0.86]	0.021
<b>Completed CT treatment</b>	No	1		1	
	Yes	0.64 [0.29 ; 1.41]	0.269	1.34 [0.46 ; 3.92]	0.594
<b>Overall treatment time (days)</b>		0.99 [0.97 ; 1.01]	0.331	0.81 [1.00 ; 0.97]	0.056
<b>GAP (&gt; 3days)</b>	No	1		1	
	Yes	0.54 [0.26 ; 1.12]	0.099	0.83 [0.33 ; 2.05]	0.685
<b>Break (&gt; 3days)</b>	No	1		1	
	Yes	1.52 [0.67 ; 3.44]	0.311	0.92 [0.28 ; 3.05]	0.896
<b>Definitive break</b>	No	1		1	
	Yes	3.25 [1.15 ; 9.13]	0.025	1.16 [0.16 ; 8.55]	0.881
<b>Radiotherapy technique</b>	IMRT + Arctherapy	1		1	
	Tomotherapy	0.73 [0.48 ; 1.68]	0.726	0.76 [0.36 ; 1.58]	0.458
<b>Anal tumor boost technique</b>	External RT	1		1	
	Brachytherapy	0.42 [0.18 ; 0.95]	0.036	0.46 [0.18 ; 1.21]	0.119
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>		0.89 [0.84 ; 0.93]	<0.001	0.96 [0.87 ; 1.07]	0.439
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>	< 64	1		1	
	≥ 64	0.49 [0.25 ; 0.96]	0.038	0.82 [0.34 ; 2.03]	0.675
<b>TEP for initial delineation</b>	No	1		1	
	Yes	1.28 [0.59 ; 2.78]	0.529	1.30 [0.50 ; 3.41]	0.592
<b>IRM for initial delineation</b>	No	1		1	
	Yes	1.68 [0.70 ; 3.98]	0.242	1.49 [0.57 ; 3.91]	0.416

<sup>a</sup>Not computed due to no event in strata.

\* In 130 patients who had concurrent CT



Supplementary results 3: Predictive factors of local recurrence in univariate Cox proportional hazard model analyses

Parameter		HR (95% CI)	p
<b>Patient characteristics</b>			
<b>Gender</b>	Female	1	
	Male	2.08 [0.93 ; 4.67]	0.075
<b>Age (years)</b>	< 65	1	
	>= 65	0.58 [0.24 ; 1.39]	0.222
<b>Performance status</b>	< 2	1	
	≥ 2	3.46 [1.19 ; 10.07]	0.023
<b>Immunodepression</b>	No	1	
	Yes	3.54 [1.06 ; 11.83]	0.040
<b>Active smoking</b>	No	1	
	Yes	2.30 [1.06 ; 4.97]	0.034
<b>Tumor characteristics</b>			
<b>Tumor localization</b>	Anal canal	1	
	Anal margin	1.79 [0.62 ; 5.19]	0.285
<b>Tumor size (cm)</b>	≤ 4	1	
	> 4	1.54 [0.70 ; 3.40]	0.282
<b>T stage</b>	T1-T2	1	
	T3-T4	1.80 [0.80 ; 4.05]	0.153
<b>N stage</b>	N0	1	
	N1	0.64 [0.18 ; 2.34]	0.506
	N2-N3	1.28 [0.56 ; 2.92]	0.557
<b>N stage</b>	N0	1	
	N+	1.08 [0.49 ; 2.38]	0.847
<b>TNM stage</b>	1-2	1	
	3-4	1.24 [0.54 ; 2.86]	0.609
<b>Ulcerated tumor</b>	No	1	
	Yes	2.18 [0.87 ; 5.43]	0.095
<b>Keratinization</b>	No	1	
	Yes	0.80 [0.31 ; 2.05]	0.641
<b>Differentiation</b>	Poorly differentiated	1	
	Moderately differentiated	2.01 [0.53 ; 7.56]	0.304
	Well differentiated	3.68 [1.05 ; 12.91]	0.042
<b>HPV status</b>	Positive	0.62 [0.26 ; 1.48]	0.283
	Others	1	
<b>Treatment characteristics</b>			
<b>Concurrent chemotherapy</b>	No	1	
	Yes	1.99 [0.60 ; 6.63]	0.262
<b>Chemotherapy agents <sup>a</sup></b>	No MMC	1	
	MMC	0.36 [0.16 ; 0.81]	0.014
<b>Completed CT treatment</b>	No	1	
	Yes	1.27 [0.43 ; 3.73]	0.665
<b>Overall treatment time (days)</b>		1.00 [0.98 ; 1.02]	0.890
<b>GAP (&gt; 3days)</b>	No	1	
	Yes	0.89 [0.33 ; 2.40]	0.823
<b>Break (&gt; 3days)</b>	No	1	
	Yes	1.05 [0.32 ; 3.51]	0.931
<b>Definitive stop</b>	No	1	
	Yes	1.31 [0.18 ; 9.69]	0.799
<b>Radiotherapy technique</b>	IMRT + arctherapy	1	
	Tomotherapy	0.96 [0.44 ; 2.08]	0.918
<b>Anal tumor boost technique</b>	External RT	1	
	Brachytherapy	0.28 [0.08 ; 0.95]	0.040
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>		0.97 [0.87 ; 1.09]	0.667
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>	< 64	1	
	≥ 64	0.92 [0.35 ; 2.43]	0.862
<b>MRI for initial staging</b>	No	1	
	Yes	1.29 [0.49 ; 3.43]	0.607
<b>Delineation parameters</b>			
<b>GTV T delineated*</b>	No	1	
	Yes	1.98 [0.67 ; 5.83]	0.215
<b>CTV2 T delineated*</b>	No	1	
	Yes	0.04 [0.35 ; 2.53]	0.902
<b>GTV T to CTV2 T margin (cm)*</b>	0	1	
	0.1-0.5	1.32 [0.47 ; 3.70]	0.601
	0.5-1	0.82 [0.23 ; 2.89]	0.752
	≥1	1.23 [0.35 ; 4.38]	0.744
<b>CTV2 T to PTV2 T margin (cm)*</b>	≤ 0.5	1	
	> 0.5	0.81 [0.33 ; 1.98]	0.650
<b>Ischiorectal fossas delineation</b>	Compliant	1	
	Non-compliant	2.86 [0.86 ; 9.51]	0.087

\* One hundred and eleven patients analyzed for tumor delineation excluding patients with a BT boost and initial surgical resection

<sup>a</sup>In 130 patients who had concurrent chemotherapy

HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

Supplementary results 4: Predictive factors of regional recurrence in univariate Cox proportional hazard model analyses

Parameter		HR (95%)	p
<b>Patient characteristics</b>			
<b>Gender</b>	Female	1	
	Male	2.07 [0.69 ; 6.18]	0.191
<b>Age (years)</b>	< 65	1	
	>= 65	0.89 [0.30 ; 2.65]	0.832
<b>Performance status</b>	< 2	1	
	≥ 2	1.30 [0.17 ; 9.91]	0.082
<b>Immunodepression</b>	No	1	
	Yes	4.46 [1.00 ; 19.97]	0.050
<b>Active smoking</b>	No	1	
	Yes	2.06 [0.71 ; 5.94]	0.181
<b>Tumor characteristics</b>			
<b>Tumor localization</b>	Anal canal	1	
	Anal margin	2.44 [0.68 ; 8.76]	0.170
<b>Tumor size (cm)</b>	≤ 4	1	
	> 4	0.95 [0.33 ; 2.70]	0.920
<b>T stage</b>	T1-T2	1	
	T3-T4	0.95 [0.33 ; 2.72]	0.928
<b>N stage</b>	N0	1	
	N+	1.77 [0.56 ; 5.65]	0.334
<b>TNM stage</b>	1-2	1	
	3-4	1.41 [0.44 ; 4.51]	0.557
<b>Number of involved LNS</b>		1.31 [1.03 ; 1.66]	0.028
<b>Number of involved LNS</b>	< 2	1	
	≥ 2	3.69 [1.24 ; 11.04]	0.019
<b>Topography of lymph node involvement at diagnosis</b>	Mesorectum	1.086 [0.38 ; 3.13]	0.878
	External iliac	4.65 [1.55 ; 13.93]	0.006
	Internal iliac	2.22 [0.62 ; 7.97]	0.222
	Inguinal	3.16 [1.10 ; 9.11]	0.003
	Presacral	1.41 [0.32 ; 6.30]	0.652
<b>Ulcerated tumor</b>	No	1	
	Yes	1.12 [0.25 ; 4.99]	0.885
<b>Keratinization</b>	No	1	
	Yes	0.32 [0.11 ; 0.97]	0.044
<b>Differentiation:</b>	Poorly differentiated	1	
	Moderately differentiated	1.82 [0.35 ; 9.38]	0.474
	Well differentiated	2.72 [0.57 ; 13.12]	0.211
<b>HPV</b>	Positive	1.00 [0.33 ; 2.98]	0.995
	Others	1	
<b>Treatment characteristics</b>			
<b>Concurrent chemotherapy</b>	No	1	
	Yes	0.63 [0.20 ; 2.00]	0.431
<b>Chemotherapy agents*</b>	No MMC	1	
	MMC	0.80 [0.21 ; 3.09]	0.744
<b>Completed CT treatment</b>	No	1	
	Yes	1.08 [0.23 ; 5.07]	0.926
<b>Overall treatment time (days)</b>		0.96 [1.00 ; 1.03]	0.960
<b>GAP</b>	No	1	
	Yes (>3days)	1.33 [0.29 ; 5.98]	0.714
<b>Break</b>	No	1	
	Yes (>3days)	1.31 [0.29 ; 5.84]	0.726
<b>Radiotherapy technique</b>	IMRT + Arctherapy	1	
	Tomotherapy	0.71 [0.25 ; 2.06]	0.530
<b>Anal tumor boost technique</b>	External RT	1	
	Brachytherapy	0.61 [0.17 ; 2.20]	0.455
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>		1.01 [0.84 ; 1.20]	0.952
<b>Anal tumor total dose (Gy)</b>	< 64	1	
	≥ 64	0.79 [0.22 ; 2.84]	0.719
<b>Prophylactic dose to pelvis (Gy)</b>		1.15 [0.95 ; 1.40]	0.143
<b>Boost on involved LNS</b>		2.93 [0.92 ; 9.34]	0.069
<b>Nodal (N+) total dose (Gy)**</b>		1.31 [0.93 ; 1.86]	0.123
<b>TEP for initial staging</b>	Yes	0.98 [0.27 ; 3.51]	0.973
	No	1	

<b>Delineation parameters</b>			
<b>GTV N delineated</b>	Yes	1.14 [0.29 ; 4.43]	0.849
	No	1	
<b>CTV2 N delineated</b>	Yes	2.77 [0.35 ; 21.90]	0.334
	No	1	
<b>GTV N to CTV2 N margin (cm)</b>	0	1	
	0.1-0.5	0.42 [0.04 ; 4.69]	0.485
	> 0.5	1.66 [0.34 ; 7.99]	0.529
<b>CTV2 N to PTV2 N margin (cm)</b>	≤ 0.5	1	
	> 0.5	2.39 [0.69 ; 8.26]	0.169
<b>LNS with NC delineation</b>		1.37 [1.09 ; 1.73]	0.008
<b>LNS with NC delineation</b>	< 10 sites	1	
	≥ 10 sites	5.77 [1.29 ; 25.78]	0.022
<b>NC delineation by localisation</b>	Mesorectum	0.46 [0.13 ; 1.64]	0.230
	External iliac	5.60 [0.73 ; 42.87]	0.097
	Internal iliac	4.20 [1.17 ; 15.08]	0.027
	Common iliac	1.82 [0.24 ; 13.89]	0.565
	Inguinal	1.89 [0.59 ; 6.05]	0.284
	Presacral	1.82 [0.63 ; 5.26]	0.265
<b>Number of involved LNS not boosted</b>		1.41 [1.41 ; 0.97]	0.070
<b>Number of involved LNS not boosted</b>	< 2	1	
	≥ 2	3.30 [1.03 ; 10.52]	0.043

\* In 130 patients who had concurrent CT

\*\* In 78 patients who received a boost on involved nodes

NC: not calculated

HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

LNS= Lymph node site

NC = non-conforming

## 1.10 References

1. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010 Mar 30;102(7):1123–8.
2. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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(5):2040–9.
3. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527–39.
4. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, 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 Dec 10;30(35):4344–51.
5. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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 $\times$ 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516–24.
6. Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and Patterns of Recurrence After Definitive Chemoradiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(3):794–800.
7. Wright JL, Patil SM, Temple LKF, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Patterns and Predictors of Failure and Implications for Intensity-Modulated Radiation Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Nov;78(4):1064–72.
8. Vieillot S, Fenoglietto P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois J-B, et al. IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):45.
9. Vendrely V, Henriques de Figueiredo B, Rio E, Benech J, Belhomme S, Lisbona A, et al. French multicentre clinical evaluation of helical TomoTherapy® for anal cancer in a cohort of 64 consecutive patients. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Apr 17];10(1). Available from: <http://www.royjournal.com/content/10/1/170>
10. Brooks CJ, Lee YK, Aitken K, Hansen VN, Tait DM, Hawkins MA. Organ-sparing Intensity-modulated Radiotherapy for Anal Cancer using the ACTII Schedule: A Comparison of Conventional and Intensity-modulated Radiotherapy Plans. *Clin Oncol*. 2013 Mar;25(3):155–61.
11. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol*. 2013 May;86(1):27–33.
12. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation

- therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: Toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol.* 2005 Oct;63(2):354–61.
13. Chen Y-J, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: Dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol.* 2005 Sep;63(1):274–81.
  14. Chuong, Michael D, Freilich, Jessica M, Hoffe, Sarah E, Fulp, William, Weber, Jill M, Almhanna, Khaldoun, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6:39–45.
  15. Cannon DM, Lee NY. Recurrence in Region of Spared Parotid Gland After Definitive Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Mar;70(3):660–5.
  16. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol.* 2004 May;59(1):28–42.
  17. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Aug;83(5):1455–62.
  18. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol.* 2009 Jul;74(3):824–30.
  19. Azria D. RCMI canal anal. In: Site Internat de radioanatomie et d’autoenseignement à la délinéation (SIRIADÉ). Paris: Afcor,SFRO,SFJRO [Internet]. 2011; Available from: [www.siriade.org](http://www.siriade.org)
  20. Ajani J, Winter K, Gunderson L, Pedersen J, Benson AB, Thomas Jr CR, et al. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA.* 2008;299(16):1914–21.
  21. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard J-P, Lemanski C, François E, Giovannini M, 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 Jun;30(16):1941–8.
  22. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev.* 2008 Jan;32(2):116–20.
  23. Cordoba A, Escande A, Leroy T, Mirabel X, Coche-Dequ?ant B, Lartigau E. Low-dose-rate interstitial brachytherapy boost for the treatment of anal canal cancers. *Brachytherapy.* 2017 Jan;16(1):230–5.
  24. Hannoun-Levi J-M, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, et al. High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol.* 2011 Jul;80(3):712–20.

## DISCUSSION

---

Cette étude rétrospective bicentrique a concerné 165 patients traités par RCMI pour un carcinome épidermoïde de l'anus. Le suivi médian était de 33,8 mois. Trente patients ont présenté une récurrence locorégionale, soit 18,2% des patients. Quarante-vingt dix pourcent des récurrences étaient locales. L'analyse de la dose reçue au niveau de la zone de récurrence a montré que les récurrences locales (RL) étaient principalement dans les champs d'irradiation, développées au niveau du site tumoral initial. La majorité (54,5%) des récurrences régionales (RR) étaient également dans les champs, bien que 27,3% d'entre elles étaient hors-champs. Les RR se situaient, par ordre décroissant, au niveau inguinal, iliaque externe, présacré et iliaque commun. En analyse multivariée, le statut OMS  $\geq 2$  et le tabagisme actif ont été retrouvés comme facteurs prédictifs de récurrence locorégionale (RLR) et locale. L'immunodépression, la présence d'une atteinte initiale iliaque externe et la non-conformité de délimitation pour  $\geq 10$  aires ganglionnaires étaient des facteurs prédictifs de RR.

Il s'agit de la première étude décrivant avec précision la topographie des RLR des cancers de l'anus depuis le développement de la technique de RCMI.

Les taux de récurrences locorégionales ainsi que leur distribution sont comparables à ceux retrouvés de la littérature à l'époque de la radiothérapie tridimensionnelle (25,26)

Cependant, notre analyse des RLR apporte un niveau de précision supplémentaire sur leur topographie et l'analyse de la dose délivrée dans le volume de récurrence. En effet, le traitement ayant été planifié à l'aide d'un scanner dosimétrique, nous avons pu le fusionner avec l'imagerie ayant objectivé la récurrence (IRM, scanner et/ou TEP scanner) selon un recalage osseux pour les RR ou sur tissus mous pour les RL. De cette façon, le volume de récurrence a pu être délimité avec une certaine précision, et l'analyse de la dose reçue au site de récurrence a pu être recalculée.

Dans notre étude, nous avons identifié de nouveaux facteurs de risque potentiels de RR. Jusque là, aucune étude n'avait étudié séparément les RL et les RR pour la recherche de facteurs de risque.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le risque de RR et le stade tumoral ou ganglionnaire initial de la maladie, mais nos résultats suggèrent que l'envahissement initial de certains sites ganglionnaires seraient plus à risque d'entraîner une récurrence régionale. C'est le cas pour l'atteinte inguinale et iliaque externe. De plus, l'envahissement ganglionnaire de plus de deux sites, quels qu'ils soient, semble augmenter le risque de RR. Ces critères viennent accroître les

connaissances actuelles sur la maladie, et pourraient influencer la prise en charge thérapeutique des patients en sous-groupe, selon la localisation de l'atteinte ganglionnaire initiale.

L'analyse de la délimitation de chaque aire ganglionnaire a permis de mettre en évidence que les recommandations d'experts étaient peu respectées. Il existe probablement une courbe d'apprentissage à mettre en évidence depuis la mise en route de l'IMRT. En effet, pour 49,1% des patients, il existait au moins 10 sites ganglionnaires avec une délimitation non conforme (rassemblant une délimitation incorrecte et une délimitation non réalisée) sur les 14 aires ganglionnaires prophylactiques à délimiter. Ce facteur a été retrouvé comme significativement associé au risque de RR, suggérant l'importance de la précision dans la délimitation des volumes prophylactiques. Par ailleurs, la précision de délimitation de certaines aires ganglionnaires semble jouer un rôle tout particulier sur le risque de RR. C'est le cas des aires ganglionnaires iliaques internes, pour lesquelles la non-conformité de délimitation semble augmenter le risque de récurrence régionale en analyse univariée.

Enfin, il semble primordial de réaliser un complément d'irradiation sur tous les sites ganglionnaires envahis, quelque soit leur taille ou leur caractère faiblement hypermétabolique au TEP-scanner. Nos résultats montrent en effet qu'omettre de booster un site ganglionnaire atteint pourrait majorer le risque de RR.

Ces différents résultats amènent à soulever des hypothèses, d'une part sur l'histoire naturelle de la maladie et son essaimage ganglionnaire, d'autre part sur la nécessité d'accorder une attention particulière à la qualité de délimitation des aires ganglionnaires prophylactiques, quelque soit le stade initial de la maladie. Cependant ils ne permettent pas, à l'heure actuelle, de proposer des recommandations simples pour la définition des volumes cibles des CEA traités par RCMI.

Nos résultats ouvrent des pistes de réflexion pour poursuivre l'analyse des données de cette étude de manière plus précise. Il serait intéressant d'étudier séparément l'impact de la non-délimitation d'une aire ganglionnaire prophylactique par rapport à sa délimitation incorrecte ou incomplète. Cela pourrait permettre d'apporter des éléments de réponse aux discordances existant entre les référentiels actuels, notamment sur l'intérêt d'irradier de façon systématique les aires inguinales, présacrées et iliaques communes. Par ailleurs, une analyse plus fine de la qualité de délimitation, s'attachant à relever des critères précis tels que les marges péri-vasculaires appliquées et les limites des différents volumes, permettrait de valider ou de proposer une mise à jour des recommandations de délimitation actuelles.

Les résultats de l'ensemble de ces travaux resteront à valider sur une étude de plus grande ampleur.

## BIBLIOGRAPHIE DE LA THÈSE

---

1. 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 Jul 15;101(2):281–8.
2. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health*. 2012;9(6):504.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30.
4. Bouvier A-M, Belot A, Manfredi S, Jooste V, Uhry Z, Faivre J, et al. Trends of incidence and survival in squamous-cell carcinoma of the anal canal in France: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2016 May;25(3):182–7.
5. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2016 Oct 27;dyw276.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2014 Jun;111(3):330–9.
7. Fesneau M, Champeaux-Orange É, Hennequin C. Cancer du canal anal. *Cancer/Radiothérapie*. 2010;14:S120–6.
8. Grabar S, Costagliola D, Bouvier A-M. Épidémiologie du cancer de l’anus. *Cancéro Dig [Internet]*. 2011 [cited 2017 Apr 17];(4). Available from: <http://hdl.handle.net/2042/45851>
9. Aaltonen LA, Hamilton SR, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon : Oxford: IARC Press ; Oxford University Press (distributor,); 2000. 314 p. (World Health Organization classification of tumours).
10. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*. 2002 Aug;49(3):194—209.
11. Fléjou J-F. Classification OMS 2010 des tumeurs digestives : la quatrième édition. *Ann Pathol*. 2011 Nov;31(5):S27–31.
12. Palmer J, Scholefield J, Coates P, Shepherd N, Jass J, Crawford L, et al. Anal cancer and human papillomaviruses. *Dis Colon Rectum*. 1989 Dec;32(12):1016–22.
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–27.
14. Abramowitz L, Jacquard A-C, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):433–9.



15. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370(9581):59–67.
16. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):270–80.
17. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*. 1992;135(2):180–9.
18. Slesser AAP, Bhangu A, Bower M, Goldin R, Tekkis PP. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol*. 2013 Dec;22(4):230–7.
19. Bannas P, Weber C, Adam G, Frenzel T, Derlin T, Mester J, et al. Contrast-Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging and Radiotherapy Planning in Patients With Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Oct;81(2):445–51.
20. Saboo SS, Zukotynski K, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya N. Anal carcinoma: FDG PET/CT in staging, response evaluation, and follow-up. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):728–35.
21. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jul;65(3):720–5.
22. Vercellino L, Montravers F, de Parades V, Huchet V, Kerrou K, Bauer P, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Feb;26(2):201–10.
23. Winton E de, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, Hogg A, Milner A, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):693–700.
24. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010 Mar 30;102(7):1123–8.
25. Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and Patterns of Recurrence After Definitive Chemoradiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(3):794–800.
26. Wright JL, Patil SM, Temple LKF, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Patterns and Predictors of Failure and Implications for Intensity-Modulated Radiation Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Nov;78(4):1064–72.
27. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg*. 1989 Aug;76(8):806–10.
28. Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer*. 1984 Nov 15;54(10):2062–8.

29. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1983 May 15;51(10):1830–7.
30. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol*. 1985;3(2):145–50.
31. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1569–79.
32. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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(5):2040–9.
33. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527–39.
34. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, 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 Dec 10;30(35):4344–51.
35. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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, 2×2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516–24.
36. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard J-P, Lemanski C, François E, Giovannini M, 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 Jun;30(16):1941–8.
37. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, Cvitkovic F, et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(15S):4033.
38. Cacheux W, Lievre A, De La Rochefordiere A, Dieumegard B, Cvitkovic F, Labib A, et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2012 Oct;44(10):803–11.
39. Ajani J, Winter K, Gunderson L, Pedersen J, Benson AB, Thomas Jr CR, et al. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA*. 2008;299(16):1914–21.
40. de Cancérologie Digestive FF. Chapitre 6 Cancer du canal anal. [cited 2017 Jun 18];

Available from: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-06-cancer-canal-anal\\_2016-11-12.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-06-cancer-canal-anal_2016-11-12.pdf)

41. Anon. NCCN clinical practice guidelines (NCCN Guidelines®) in oncology. Anal carcinoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
42. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Aug;83(5):1455–62.
43. Konski A, Garcia M, John M, Krieg R, Pinover W, Myerson R, et al. Evaluation of Planned Treatment Breaks During Radiation Therapy for Anal Cancer: Update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Sep;72(1):114–8.
44. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: Toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Oct;63(2):354–61.
45. Chen Y-J, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: Dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Sep;63(1):274–81.
46. Menkarios C, Azria D, Laliberté B, Moscardo C, Gourgou S, Lemanski C, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol*. 2007;2(1):41.
47. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol*. 2013 May;86(1):27–33.
48. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal Actualisation du rapport de 2006. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.has-sante.fr>
49. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol*. 2009 Jul;74(3):824–30.
50. Azria D. RCMi canal anal. In: Site Internat de radioanatomie et d'autoenseignement à la délinéation (SIRIADÉ). Paris: Afcor,SFRO,SFJRO [Internet]. 2011; Available from: [www.siriade.org](http://www.siriade.org)
51. Peiffert D, Chhang G, Vendrely V, Baumann A-S, Faivre J-C, Huger S. Radiothérapie des cancers du canal anal. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S183–8.
52. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1117–26.

53. Cannon DM, Lee NY. Recurrence in Region of Spared Parotid Gland After Definitive Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Mar;70(3):660–5.
54. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol*. 2004 May;59(1):28–42.
55. Vieillot S, Fenoglietto P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois J-B, et al. IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):45.
56. Vendrely V, Henriques de Figueiredo B, Rio E, Benech J, Belhomme S, Lisbona A, et al. French multicentre clinical evaluation of helical TomoTherapy® for anal cancer in a cohort of 64 consecutive patients. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Apr 17];10(1). Available from: <http://www.ro-journal.com/content/10/1/170>
57. Brooks CJ, Lee YK, Aitken K, Hansen VN, Tait DM, Hawkins MA. Organ-sparing Intensity-modulated Radiotherapy for Anal Cancer using the ACTII Schedule: A Comparison of Conventional and Intensity-modulated Radiotherapy Plans. *Clin Oncol*. 2013 Mar;25(3):155–61.
58. Chuong, Michael D, Freilich, Jessica M, Hoffe, Sarah E, Fulp, William, Weber, Jill M, Almhanna, Khaldoun, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6:39–45.
59. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev*. 2008 Jan;32(2):116–20.
60. Cordoba A, Escande A, Leroy T, Mirabel X, Coche-Dequant B, Lartigau E. Low-dose-rate interstitial brachytherapy boost for the treatment of anal canal cancers. *Brachytherapy*. 2017 Jan;16(1):230–5.
61. Hannoun-Levi J-M, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, et al. High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol*. 2011 Jul;80(3):712–20.



## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** La radiochimiothérapie concomitante à base de 5-fluoro-uracile (5-FU) et mitomycine-C (MMC), est le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes de l'anus (CEA) localement avancés. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue la technique classiquement utilisée. Les forts gradients de dose qu'elle engendre nécessitent une précision dans la délimitation des volumes cibles afin de ne pas augmenter les récurrences marginales. L'objectif de cette étude était de décrire les localisations des récurrences locorégionales (RLR) des CEA traités par RCMI et d'en rechercher des facteurs de risque, en particulier liés à la délimitation.

**Matériels et méthodes:** Les patients traités par RCMI pour un CEA entre décembre 2006 et décembre 2015 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (Nantes, France) et entre octobre 2009 et décembre 2015 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (Nancy, France) ont été inclus. La délimitation de chaque volume ganglionnaire prophylactique a été comparée aux atlas de contourage établis par trois groupes experts, et classée « conforme » ou « non conforme » aux recommandations. Le volume de récurrence (Vrecur) a été replacé sur le scanner de planification de radiothérapie par fusion avec l'imagerie diagnostique de la récurrence. L'analyse des doses reçues a permis de classer le Vrecur comme "dans les champs" (si 95% ou plus du Vrecur était dans l'isodose 95%), "marginal" (si 20% à 95% du Vrecur était dans l'isodose à 95%), ou "hors-champs" (si moins de 20% du Vrecur était dans l'isodose à 95%).

**Résultats:** 30 patients ont présenté une RLR, dont 27 (90%) récurrences locales (RL) et 14 (42%) récurrences régionales (RR). Parmi les RL, 20 (74%) étaient dans les champs, 4 (15%) marginales, et 2 (7%) hors-champs. Les RR se situaient principalement au niveau inguinal (54,5%), iliaque externe (21,2%), présacré (12,1%) et iliaque commun (9,1%). Parmi les RR, 18 (54,5%) étaient dans les champs, 6 (18,2%) marginales et 9 (27,3%) hors-champ. En analyse multivariée, les facteurs de risque de RL étaient le statut OMS  $\geq 2$  ( $p=0,007$ ) et le tabagisme actif ( $p = 0,025$ ); L'immunodépression ( $p=0,012$ ), l'envahissement initial des ganglions iliaques externes ( $p < 0,001$ ) et la non-conformité de délimitation de  $\geq 10$  aires ganglionnaires ( $p=0,005$ ) étaient des facteurs de risque de RR.

**Conclusion:** Notre étude a mis en évidence de nouveaux facteurs de risque de récurrence locorégionale des CEA traités par RCMI, suggérant que la qualité de délimitation est essentielle au contrôle régional.

---

**TITRE EN ANGLAIS: Intensity-modulated radiation therapy of anal squamous cell carcinoma: localization and predictive factors of locoregional recurrences**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017**

---

**MOTS CLEFS :** cancer du canal anal, RCMI, récurrences, délimitation, facteurs de risque

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY