

### Aspects cliniques et bilan d'extension des cancers de l'anus. Place de l'échographie endo-ano-rectale : technique radiale et linéaire

M. GIOVANNINI, E. BORIES, Ch. PESENTI

Institut Paoli-Calmettes, Marseille (France)

#### Clinical aspects and evaluation of the extension of anal cancers. Value of anorectal Endosonography : radial and linear techniques

##### RÉSUMÉ

Le cancer du canal anal représente moins de 2 % des cancers intestinaux. Depuis les années 80, le traitement de cette tumeur est conservateur. Actuellement, les formes peu invasives sont traitées par radiothérapie exclusive et les formes localement avancées par une radio-chimiothérapie. La chirurgie n'est plus indiquée qu'en cas d'échec du traitement médical ou en cas de récurrence. Se pose donc le problème du bilan d'extension loco-régional pré-thérapeutique.

La classification des cancers du canal anal repose sur l'examen clinique et l'appréciation de la hauteur tumorale (classification UICC 1987). Cette classification a une application thérapeutique directe puisque les tumeurs classées T1 et T2 sont généralement traitées par une radiothérapie exclusive et les lésions classées T3, T4 ou N+ quel que soit le T relèvent d'une radio-chimiothérapie. Le but du travail prospectif multicentrique du CFED a été d'évaluer l'EEAR et de définir une classification us TN pronostique. 146 patients (42 hommes et 104 femmes d'âge moyen 63 ans) ont été inclus dans cette étude par 8 différents centres. La classification us TN apprécie le degré d'infiltration pariétale et l'extension ganglionnaire peri-rectale basse et haute (charnière) mais ignore l'atteinte ganglionnaire inguinale. Les tumeurs classées UICC T1 et T2 (< 4 cm) N0 ont été traitées par une radiothérapie exclusive, les lésions UICC T2 (> 4 cm), T3 et T4, N0-N1-2-3 ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante. Résultats : Les données concernant la réponse au traitement et le suivi des patients (septembre 97) ont été disponibles chez 115/146 patients inclus (78,7 %). Nous avons comparé l'impact pronostique des 2 classifications sur la réponse au traitement et sur la survenue d'une récurrence loco-régionale (test chi-deux). Pour la réponse au traitement, 56/70 UICC T1-T2N0 (80 %) ont eu une réponse complète, contre 34/36 usT1-2N0 (94,5 %) [ $p = 0,008$ ]; par contre, le N évalué aussi bien cliniquement que par EEAR n'est pas pronostique. Pour le diagnostic de récurrence, le T et le N évalués cliniquement ne sont pas pronostiques (respectivement  $p = 0,4$  et  $p = 0,5$ ); par contre usT et usN sont hautement prédictifs (respectivement  $p = 0,001$  et  $p = 0,03$ ). Conclusion : Les résultats préliminaires de cette étude multicentrique prospective montrent que le us T est prédictif de la réponse au traitement et que usT et usN sont prédictifs d'une récurrence loco-régionale. L'étude devra être poursuivie pour apprécier le caractère pronostique de l'EEAR sur la survie.

##### SUMMARY

The anal cancer represents less than 2 % of the intestinal cancers. Since the 80s, the treatment of this tumour is conservative. At present, superficial lesions are treated by exclusive radiotherapy and locally advanced tumours with a radio-chemotherapy. Surgery is indicated only in case of failure of the medical treatment or in case of recurrence. So arises the problem of the loco-regional staging of extension.

The classification of the anal cancer bases on the clinical examination and the appreciation of the tumor height (classification UICC on 1987). This classification has a direct therapeutic application because the classified tumor T1 and T2 is generally treated by an exclusive radiotherapy and classified T3, T4 or N + recover from a radio-chemotherapy. The purpose of the multicentric study of the CFED was to estimate the EEAR and to define an us TN classification. 146 patients (42 men and 104 women of average age 63 years) were included in this study by 8 various centres. The classification us TN appreciates the degree of wall infiltration and peri-rectal lymph node extension but ignores the inguinal lymph node involvement. The classified tumors UICC T1 and T2 (< 4 cm) N0 were treated by an exclusive radiotherapy, UICC T2 (> 4 cm), T3, T4 and N0-N1-2-3 benefited from a concomitant radio-chemotherapy. Results : data concerning response to the treatment and the follow-up of the patients were available in 115/146 included patients (78,7 %). We compared impact preview of 2 classifications on the response to the treatment and on the presence of a loco-regional recurrence (test chi-2). For the response to the treatment, 56/70 UICC T1-T2N0 (80 %) had a complete response, against 34/36 usT1-2N0 (94,5 %) [ $p = 0.008$ ]; on the other hand, N estimated as very clinically by EEAR is not pronostic. For the diagnosis of recurrence, T and N estimated clinically is predictive (respectively  $p = 0.4$  and  $p = 0.5$ ); on the other hand, usT and usN are highly prognostic (respectively  $p = 0.001$  and  $p = 0.03$ ). Conclusion : the preliminary results of this multicentric study show that the us T is prognostic of the response to the treatment and that usT and usN are prognostic of a loco-regional recurrence.

Tirés à part : M. GIOVANNINI, Service d'oncologie médicale 1 et d'Endoscopie, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 9 (France).

Mots-clés : carcinome épidermoïde de l'anus, échographie endo-rectale.

Key-words : epidermoid anal cancer, rectal endosonography.

## INTRODUCTION

Le cancer du canal anal représente moins de 2 % des cancers intestinaux et frappe davantage les femmes. Sa forme habituelle est un épithélioma épidermoïde. Depuis les années 80, le traitement de cette tumeur est conservateur. Papillon a démontré l'efficacité de la radiothérapie et Nigro a été l'initiateur de l'association radio-chimique (FU-MIR). Actuellement, les formes peu invasives sont traitées par radiothérapie exclusive et les formes localement avancées par une radio-chimiothérapie. La chirurgie n'est plus indiquée qu'en cas d'échec du traitement médical ou en cas de récurrence. Se pose donc le problème du bilan d'extension loco-régional pré-thérapeutique.

L'EER est depuis les années 80, l'examen clef pour le staging loco-régional des tumeurs ano-rectales. En effet, en cas de cancer du rectum, l'EER est indispensable pour indiquer ou non une radiothérapie préopératoire en cas de tumeur invasive (us T3-4 ou N1); par contre, en cas de cancer de l'anus, la place de l'EER n'est pas encore standardisée et le choix thérapeutique (radiothérapie ou radiochimiothérapie) est uniquement fonction de la hauteur tumorale (< ou > à 4 cm) ou de l'existence d'adénopathies inguinales et non de l'infiltration pariétale ou de la présence d'adénopathies péri-rectales.

## RAPPELS ANATOMIQUES

Le canal anal mesure 3 à 4 cm de longueur. Sa face interne muqueuse est divisée en 2 étages par la ligne pectinée, située à la partie moyenne du canal anal et formée par le bord libre des valvules anales de Morgagni. Au-dessus de la ligne pectinée, on trouve la zone sus-valvulaire occupée par des replis verticaux, les colonnes de Morgagni. Au nombre de 6 à 8, elles ont une forme pyramidale de 10 à 15 mm de haut, et leurs bases sont reliées entre elles par les commissures inter-valvulaires. Au-dessous de la ligne pectinée, c'est la zone sous-valvulaire ou pecten, de couleur gris bleuté, qui s'étend sur 10-15 mm jusqu'à la marge de l'anus dont elle est séparée par la ligne ano-cutanée. La muqueuse de cette zone sous-valvulaire est intimement accolée au sphincter interne sous-jacent par le ligament de Parks.

L'appareil sphinctérien est formé de 2 éléments musculaires distincts : le sphincter interne et le sphincter externe. Le sphincter interne est un muscle lisse formé de fibres circulaires qui continuent vers le bas les fibres circulaires de la musculature rectale. C'est l'épaississement de ces fibres autour du canal anal qui forme le sphincter interne. Le sphincter externe est un muscle rouge constitué de 2 faisceaux : le faisceau profond, indissociable du faisceau pubo-rectal du releveur de l'anus et le faisceau superficiel, sous-cutané. Leurs fibres s'entrecroisent en avant et en arrière du canal anal et s'insèrent en avant sur le noyau fibreux central du périnée et en arrière, tout le long du raphé ano-coccygien jusqu'à la pointe du coccyx.

En avant, le canal anal est en rapport avec le noyau fibreux central du périnée et les muscles qui s'en détachent. Chez l'homme, il est proche du bulbe urétral, de l'urètre et des glandes de Cowper. Chez la femme, il est en rapport avec la paroi postérieure du vagin. Latéralement, le canal anal est en rapport avec les fosses ischio-rectales et leur contenu graisseux. En arrière, la pointe du coccyx et le raphé anococcygien séparent l'une de l'autre, les 2 fosses ischio-rectales.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence des cancers de l'anus est estimée à environ 2 % des cancers colo-rectaux. Adam retrouve 1,8 % de cancers du canal anal sur 2 341 cancers ano-rectaux [1]. L'incidence est de 0,6 pour 100 000 aux Etats-Unis et de 0,9 pour 100 000 en Suède [2]. L'âge moyen de survenue se situe autour de 65 ans, il est rare avant 40 ans et exceptionnel avant 30 ans. Le cancer de l'anus est classiquement plus fréquent chez la femme, le sex-ratio est habituellement de 2 à 6 femmes pour 1 homme, mais la démographie des formes masculines est en train de changer avec l'émergence d'une nouvelle population d'hommes homo- ou bisexuels ou ayant des antécédents de condylomes [1, 3].

## FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Le rôle du tabac a été incriminé et plus récemment, l'homosexualité masculine. Mais l'étude la plus intéressante est celle de Frisch *et al.* [4] qui montre que les rapports sexuels anogénitaux sont associés à un risque accru de cancer de l'anus chez l'homme homosexuel ( $p < 0,001$ ) et chez la femme (*odds ratios* 3, 4) et ce d'autant plus, en cas de partenaires multiples ( $p < 0,001$ ) ou présentant des infections vénériennes (*odds ratios* : 2, 4). Par ailleurs, dans cette série, le virus HPV-16 était retrouvé dans 84 % des tumeurs anales.

## LES ASPECTS CLINIQUES

Le cancer du canal anal est une tumeur évoluant longtemps de façon silencieuse ou sous le couvert d'une symptomatologie locale banale. Le symptôme initial le plus fréquemment observé est le saignement, puis la douleur et la perception d'une masse au toucher. Mais très souvent, les signes peuvent être plus banaux comme un suintement anal, une simple pesanteur, un prurit voire une sensation de gêne intracanalalaire. Ils ne sont pas spécifiques du cancer de l'anus mais tout symptôme anal impose toucher anal et rectal, anoscopie et biopsie au moindre doute.

Des rectorragies mêlées ou non aux selles sont le motif de consultation le plus fréquent (environ 50 % des cas). Plus rarement, il s'agit d'un syndrome rectal avec ténésme et faux besoins, d'une incontinence

anale voire une fistule recto-vaginale. Dans ces cas, il s'agit toujours d'une lésion localement évoluée. Enfin, il est possible de découvrir la lésion anale devant une adénopathie inguinale prévalante.

La découverte fortuite sur une pièce d'hémorroïdectomie n'est pas rare (5 à 8 % des cas) ; cela justifie l'examen histologique systématique de toute pièce d'exérèse proctologique.

L'examen clinique perçoit le plus souvent une induration du canal anal. Son extension en hauteur et en circonférence doit être précisée. L'anuscopie montre en général une ulcération à bords bourgeonnants. Le diagnostic repose sur l'examen clinique et les biopsies. L'essaimage lymphatique des cancers de la partie basse du canal anal s'effectue vers les ganglions inguinaux. Celui des cancers plus haut situés, vers les ganglions pararectaux, iliaques internes et mésentériques.

### FORMES CLINIQUES

#### Cancer au début

Il se présente comme un petit bourgeon d'allure verruqueuse ou une ulcération minime sur un pli. L'induration associée est le meilleur signe en faveur de la malignité. La biopsie-exérèse faite devant le moindre aspect douteux permettra de confirmer une suspicion clinique.

#### Aspects trompeurs

Parfois, le cancer revêt l'aspect d'une fissure. L'induration en profondeur, la localisation, si celle-ci n'est pas médiane, et le syndrome clinique aident à le distinguer d'une fissure anale simple.

Une forme polypoïde peut simuler une hémorroïde thrombosée ou une forme pseudovénérienne.

Le cancer peut simuler ou compliquer une fistule. De nature glandulaire, il produit un liquide mucineux, « grains de tapioca », que l'on voit sourdre de l'orifice cutané.

#### Formes canalaires exceptionnelles

Elles peuvent avoir un aspect clinique particulier comme une infiltration ou une tumeur polypoïde de couleur bleuâtre ou noirâtre voire une induration transmurale recouverte de muqueuse normale nécessitant une biopsie profonde pour affirmer le diagnostic de sarcome.

#### Formes anatomo-pathologiques

Carcinome épidermoïde : il représente 70 à 80 % des cancers du canal anal ; 2 fois sur 3, il s'agit de tumeur bien différenciée.

Carcinome cloacogénique ou basaloïde : ils naissent de la muqueuse transitionnelle et ils représentent environ 10 % des tumeurs anales.

Adénocarcinomes : ils peuvent se développer à partir de la muqueuse glandulaire de la partie supérieure du canal ; ils représentent aussi 10 % des lésions malignes de l'anus.

Les autres formes sont très rares environ 1-2 % comme les mélanomes malins, les carcinomes colloïdes, le lymphome non hodgkinien et les sarcomes.

### BILAN D'EXTENSION GÉNÉRAL : RECHERCHE DE MÉTASTASES À DISTANCE

Une échographie abdominale et une radiographie du thorax sont suffisantes à la recherche de métastases viscérales. Un scanner abdominal pourra mettre en évidence des adénopathies lombo-aortiques et/ou iliaques ou inguinales. Un scintigraphie osseuse sera nécessaire en cas de signes cliniques d'appel. Enfin, le dosage du SCC-TA-4 peut-être utile, son taux élevé serait un bon marqueur d'atteinte ganglionnaire.

### BILAN D'EXTENSION LOCO-REGIONAL ET CLASSIFICATION PRE-THERAPEUTIQUE

La classification des cancers de l'anus est basée sur la hauteur tumorale et sur la perception d'ADP péri-rectales au toucher rectal ou la palpation d'ADP inguinales (Tableau I).

TABLEAU I  
CLASSIFICATION UICC 1987 DES CANCERS DE L'ANUS

T1 : Tumeur < 2 cm
T2 : 2 < Tumeur < 5 cm
T3 : Tumeur > 5 cm
T4 : envahissement d'organes adjacents
N0 : Absence d'adénopathie
N1 : ADP péri-rectale
N2 : ADP unilatérale iliaque inf/ inguinal
N3 : ADP péri-rectale et inguinale, iliaque interne / inguinale bi-latérale.

Depuis 1993, des études portant sur l'EER et le cancer du canal anal ont essayé d'établir une classification basée sur l'infiltration pariétale (Tableau II).

TABLEAU II  
CLASSIFICATION US DES CANCERS DE L'ANUS

Tumeur usT1 : atteinte de la muqueuse et sous-muqueuse sans infiltration du sphincter interne
Tumeur usT2 : atteinte du sphincter interne avec respect du sphincter externe
Tumeur usT3 : atteinte du sphincter externe
Tumeur usT4 : atteinte d'un organe pelvien de voisinage
N0 : pas d'adénopathie suspecte péri-rectale
N+ : adénopathie (s) péri-rectale (s) ayant des critères échocardiographiques de ganglion malin (rond, hypoéchogène, contours nets)

Rapidement, sont apparues des contradictions entre les 2 classifications, notamment pour les tumeurs de moins de 5 cm classées T2 (UICC). En effet, ces dernières étaient souvent très invasives ou s'accompagnaient d'ADP péri-rectales non perçues au toucher rectal.

## ÉCHOGRAPHIE ENDO-ANO-RECTALE (EEAR)

### Matériel

L'EEAR est réalisée généralement sans anesthésie, en ambulatoire. Seules, les formes fissuraires très douloureuses peuvent nécessiter une anesthésie générale. Cet examen peut être réalisé en utilisant soit des sondes rigides mécaniques radiales (images de 360° transversales) ou électroniques radiales (220° ou 270°) ou linéaires (images sagittales) soit des échoendoscopes souples.

### Technique d'examen

L'examen doit débuter au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne, car il est assez fréquent (dans environ 30 % des cas) de retrouver un envahissement ganglionnaire à ce niveau sans atteinte ganglionnaire péri-rectale. La sphère péri-rectale doit être examinée avec précision à la recherche non seulement d'adénopathies dans le méso-rectum mais aussi de nodules de perméation au niveau de la muqueuse rectale. Enfin, le canal anal sera évalué à 3 niveaux : 1) jonction ano-rectale (ligne pectinée) ; 2) canal anal ; 3) marge anale.

### EEAR : Technique radiale

L'EEAR radiale peut être réalisée en utilisant des sondes rigides électroniques de 220° (R-33 HITACHI) ou de 270° (R-34 HITACHI) (Fig. 1), des sondes rigides mécaniques de 360° (Bruehl et Kajer, Kretz-Combison) ou des échoendoscopes souples mécaniques (360°, Olympus), électroniques (270°, PENTAX-HITACHI) voire des minisondes intracanalaires (Olympus, Fuji, Hitachi, Aloka).



Figure 1  
Sondes radiales électroniques Hitachi.  
Aspect with an electronic radial probe (Hitachi).

Le canal anal avec les sondes radiales présente 3 couches (Fig. 2). La première est hyperéchogène et correspond à l'interface entre la sonde et la paroi du canal anal, la seconde est hypoéchogène ; elle mesure entre 1,5 et 2 mm d'épaisseur et correspond au sphincter interne, il disparaît au niveau de la marge anale, la troisième est hyperéchogène plus large (4 à 8 mm) et correspond au sphincter externe. Lorsque la sonde est positionnée au niveau de la jonction rectum-canal anal, elle est en rapport latéralement avec les muscles releveurs de l'anus, en avant avec l'urètre et arrière avec le coccyx. Lorsque la sonde est positionnée au niveau du canal anal, elle est en rapport latéralement avec les creux ischio-rectaux.

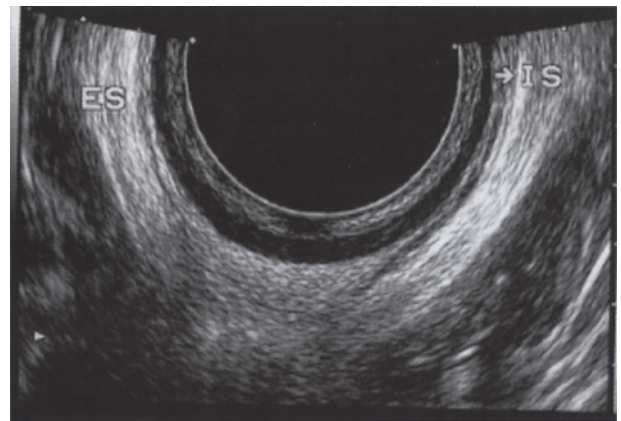


Figure 2  
Sonde radiale électronique : canal anal normal.  
Normal anal canal : radial probe.

### EEAR : Technique linéaire

L'EEAR linéaire nécessite des sondes rigides électroniques linéaires de 15-20 cm de longueur (EU-33 HITACHI, TOSHIBA).

Au niveau de la jonction rectum-canal anal, on objective très facilement et de manière plus précise qu'avec les sondes radiales cette jonction. On montre ainsi que le sphincter interne fait suite à la couche musculaire du rectum ; à ce niveau, il est possible

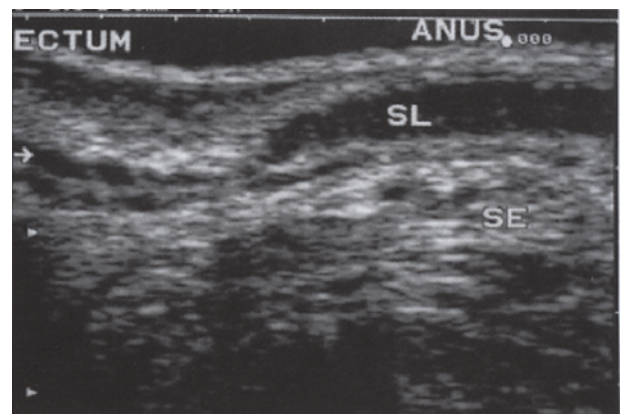


Figure 3  
Sonde linéaire : canal anal normal.  
Normal anal canal : linear probe.

aussi de mettre en évidence les muscles releveurs de l'anus et le plancher pelvien. Au niveau du canal anal, la paroi apparaît en 6 couches (Fig. 3) :

Hyperéchogène : interface paroi-ballonnet.

Hypoéchogène : muqueuse du canal anal.

Hyperéchogène : sous-muqueuse du canal anal.

Hypoéchogène : sphincter interne.

Hyperéchogène : zone inter-sphinctérienne : couche longitudinale complexe.

Hyperéchogène : sphincter externe.

### PLACE DE L'EEAR DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DE L'ANUS

Plusieurs études ont mis en évidence ces différences de staging loco-régional avec environ 2/3 des lésions classées T1-T2 par l'examen clinique qui seront classées usT3 par l'EEAR [5-10].

En 1996, 2 études multicentriques randomisées, l'une anglaise et l'autre européenne (EORTC) ont conclu à la supériorité de l'association radio-chimiothérapie (FU-Mitomycine C) sur la radiothérapie seule en termes de contrôle local et de survie sans récurrence pour des tumeurs évoluées T3 ou T4 [11, 12].

En 1991, Goldman et coll. [9] et en 1992, Giovannini et coll. [7] ont montré que toutes les lésions classées usT1-T2N0 étaient contrôlées par la radiothérapie seule alors que les tumeurs classées T1-T2N0 par l'examen clinique n'étaient contrôlées par la radiothérapie que dans 70-75 % des cas.

Une étude prospective a donc été réalisée par le Club Français d'Echoendoscopie Digestive sur l'impact pronostique de l'EEAR dans les cancers du canal anal [13]. Huit centres ont participé à cette étude. Le but a été d'évaluer l'EEAR et de définir une classification us TN pronostique. De janvier 1994 à mai 1997, 146 patients (42 hommes et 104 femmes d'âge moyen 63 ans) ont été inclus dans cette étude.

### Classification pré-thérapeutique des 146 tumeurs

	T1N0	T1N1	T2N0	T2N1	T3N0	T3N1	T4N0	T4N1
UICC 87	25	2	51	10	38	11	7	2
USTN	12	4	24	8	34	42	6	16

Les tumeurs classées UICC T1 et T2 (< 4 cm) N0 ont été traitées par une radiothérapie exclusive, les lésions UICC T2 (> 4 cm), T3 et T4, N0-N1-2-3 ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante. Les données concernant la réponse au traitement et le suivi des patients ont été disponibles chez 115/146 patients inclus (78,7 %). Nous avons comparé l'impact pronostique des 2 classifications sur la réponse au traitement et sur la survenue d'une récurrence loco-régionale (test chi-deux). Pour la réponse au traitement, 56/70 UICC T1-T2N0 (80 %) ont eu une réponse complète, contre 36/38 usT1-2N0 (94,7 %) [p = 0,008]; par contre, le N évalué aussi bien cliniquement que par EEAR n'est pas pronostique. Pour le diagnostic de récurrence, le T et le N évalués cliniquement ne sont pas pronostiques (respectivement p = 0,4 et p = 0,5); par contre usT et usN (Fig. 4) sont hautement prédictifs (respectivement p = 0,001 et p = 0,03). Enfin, une étude multivariée a été réalisée étudiant le staging clinique (T et N), le staging échoendoscopique et l'épaisseur tumorale. Seul le T évalué par échographie endo-rectale est pronostique sur la survie avec une survie actuarielle à 3 ans respectivement de 97,3 % pour les tumeurs UST1-2 et de 52,7 % pour les tumeurs UST3-4 (p = 0,0001).

Pour conclure, les résultats de cette étude multicentrique prospective montrent que le us T est prédictif de la réponse au traitement et que usT et usN sont prédictifs d'une récurrence loco-régionale. L'étude devra être poursuivie pour apprécier le caractère pronostique de l'EEAR sur la survie. Les résultats de l'EEAR doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique, notamment pour les tumeurs classées T1-2 cliniquement et qui s'avèrent des lésions invasives T3 ou N1 en échographie endo-ano-rectale qui devront être traitées par une association radio-chimique et non par une radiothérapie exclusive.

### RÉFÉRENCES

1. WEXNER S.D., MILSON J.W., DAILEY T.H. — The demographics of anal cancers are changing. Identification of high-risk population. *Dis. Colon rectum*, 1987, 30, 942-946.
2. GOLDMAN S., IHRE T.H., SELIGSON U. — Squamous-cell carcinoma of the anus : a follow-up study of 65 patients. *Dis. Colon rectum*, 1985, 28, 143-146.
3. DALING J.R., WEISS N.S., HISLOP G. *et al.* — Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 973-977.
4. FRISCH M., GLIMELIUS D.B., VAN DER BRULE A., WOHLFARHT J., MEIJER C., WALBOOMERS J., GOLDMAN S. *et al.* — Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *New Engl. J. of Med.*, 1997, 337, 19, 1350-1358.
5. GIOVANNINI M., SEITZ J.F., HOUVENAEGHEL G., DELPERO J.R., ROSELLO R., GAUTHIER A. — Intrarectal and intravaginal echography in the evaluation of the extension and the monitoring of cancer of the anal canal. *Presse Médicale*, 1989, 18 (29), 1439-1440.
6. GIOVANNINI M., SEITZ J.F., ROSELLO R., HOUVENAEGHEL G., DELPERO J.R., GAUTHIER A. — The value of endo-anorectal echography in the evaluation of the loco-regional extension and the monitoring of cancers of the anal canal. *Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie*, 1990, 26 (1), 3-4.
7. GIOVANNINI M., SEITZ J.F., SFEDJ D., HOUVENAEGHEL G., DELPERO J.R. — Transanorectal ultrasonography in the evaluation of extension and the monitoring of epidermoid cancers of the anus treated by radiation or chemotherapy. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 1992, 16 (12), 994-998.

8. GOLDMAN S., GLIMELIUS B., NORMING U., PAHLMAN L., SELIGSON U. — Transanorectal ultrasonography in anal carcinoma. A prospective study of 21 patients. *Acta Radiologica*, 1988, 29 (3), 337-341.
9. GOLDMAN S., NORMING U., SVENSSON C., GLIMELIUS B. — Transanorectal ultrasonography in the staging of anal epidermoid carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease*, 1991, 6 (3), 152-7.
10. ROSEAU G., PALAZZO L., COLARDELLE P., CHAUSADE S., COUTURIER D., PAOLAGGI J.A. — Endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1994, 40 (4), 447-450.
11. UKCCCR. — Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer : results from UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy-5-Fluorouracil and Mitomycin. *Lancet*, 1996, 348, 1049-1054.
12. BARTELINK H., ROELOFSEN F., ESCHWEGE E. *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 EORTC cooperative group. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 2040-2049.
13. GIOVANNINI M., BARDOU V.L., BARCLAY R., PALAZZO L., ROSEAU G., HELBERT T., BURTIN P., BOUCHE O., PUJOL B., FAVRE O. — Anal Carcinoma : Prognostic (ERUS). Results of a Prospective Multicenter Study. *Endoscopy*, 2001, 33 (3), 231-236.

## INTRODUCTION

Cancer of the anal canal represents less than 2 % of all intestinal cancers and is more prevalent in women. Its usual form is an epidermoid epithelioma. Since the eighties, the treatment of this tumour has been conservative. Papillon showed the efficiency of radiotherapy and Nigro initiated radio-chemotherapy combination treatment (FU-MIR). Today, superficial tumours are exclusively treated by radiotherapy and locally advanced tumours by radio-chemotherapy. Therefore, surgery is indicated only in the case of failure of medical treatment or in the case of relapse. Consequently, the evaluation of the loco-regional extension prior to therapy becomes an issue. Since the eighties, rectal endosonography (RES) has been the key examination procedure for the loco-regional staging of ano-rectal tumours. Indeed, in the case of rectal cancer, RES is indispensable in indicating the use of a pre-operative radiotherapy in the case of an invasive tumor (us T3-4 or N1). On the other hand, in the case of anal cancer, RES is not yet a standard procedure and the therapeutic choice (radiotherapy or radio-chemotherapy) is made only from the determination of the tumor height (< or > 4 cm) or from the existence of inguinal adenopathy, but not from the observation of parietal infiltration or from the presence of peri-rectal adenopathy.

## ANATOMICAL BACKGROUND

The anal canal is 3 to 4 cm in length. Its internal mucosal face is divided into two parts by the pectinated line, located in the median portion of the anal canal and formed by the free edge of Morgani's anal valves. Above the pectinated line, there is the sub-valvular zone occupied by vertical folds : Morgani's columns. There are 6 to 8 of them and they have a pyramid-like shape of 10 to 15 mm in height ; their bases are linked together by the inter-valvular commissures. Under the pectinated line, the sub-valvular zone or pecten, grey-bluish in colour, goes along for 10-15 mm towards the anal margin from which it is separated by the ano-cutaneous line. The mucosa from this sub-valvular zone is tightly linked to the internal sphincter just under Parks' ligament.

The sphincter apparatus is constituted of 2 distinct muscular parts : the internal sphincter and the external sphincter. The internal sphincter is a smooth muscle composed of circular fibres which is the continuation, downwards, of the circular fibres of the rectal mucosa. It is the thickening of these fibres around the anal canal that yields the internal sphincter. The external sphincter is a striated muscle composed of two fascia : the deep fascia, that cannot be dissociated from the pubo-rectal fascia of the levator ani muscle and the superficial fascia which is under the skin. Their fibres cross over each other in the front and in the back of the anal canal and are inserted in the front over the central fibrous nucleus of the perineum and in the back all along the ano-coccygeal raphe up to the tip of the coccyx.

In the front, the anal canal is in relationship with the central fibrous nucleus of the perineum and the different muscles originating from it. In men, it is located close to the urethral bulb, the urethra and Cowper's glands. In women, it is in relationship with the posterior wall of the vagina. Laterally, the anal canal is in relationship with the ischio-rectal fossa and their adipous contents. In the back, the tip of the coccyx and the ano-coccygeal raphe set the two ischio-rectal fossa apart from one another.

## EPIDEMIOLOGY

The frequency of anal cancer is estimated at around 2% of all colo-rectal cancers. Adam found 1.8% of anal canal cancers among 2 341 colo-rectal cancers [1]. The incidence is 0,6 per 100,000 in the United States and 0.9 per 100,000 in Sweden [2]. The median age of occurrence is around 65 years, it is rare before 40 years and exceptional before 30 years. Classically, anal cancer is more frequent in women, the sex-ratio is usually two to six women for one man, but the demographics of the male case is changing with the emergence of a new population of homo- or bisexual men or having a history of condyloma [1, 3].

## PREDISPOSING FACTORS

The role of tobacco smoking has been incriminated as well as, more recently, that of homosexuality in

men. But the most interesting study is the one by Frisch [4] which showed that ano-genital sexual intercourse is associated with an increased risk of anal cancer in homosexual men ( $p < 0.001$ ) and in women (odds ratio: 3.4), and all the more in case of multiple partners ( $p < 0.001$ ) or in the case of venereal infections (odds ratio: 2,4). Furthermore, in this series, the HPV-16 virus was found in 84% of the anal tumours.

## CLINICAL FEATURES

Cancer of the anal canal is a tumour that progresses silently for a long time or only with common local symptoms. The most frequently observed initial symptom is bleeding, then pain and the ability to feel a mass by touching. But very often the signs may be less significant such as an anal oozing, a mere heaviness, a pruritus or even a sensation of intra-canal uneasiness. These signs are not specific of anal cancer but any anal symptom commands a rectal and anal touch, anoscopy and biopsy in the case of the smallest doubt.

Rectorrhage mixed or not mixed with faeces is the most frequent reason for consultation (around 50 % of the cases). More seldom, it is a rectal syndrome with tenesmus and false urges, anal incontinence or even a recto-vaginal fistula. In those cases, it is always a locally advanced lesion. Last, it is possible to discover the anal lesion in the exploration of a prevalent inguinal adenopathy.

A fortuitous discovery on the operative material following hemorrhoidectomy is not rare (5 to 8 % of cases) and justifies the histological examination of all proctologic resection pieces.

Most of the time clinical examination reveals an induration of the anal canal. Its extension in height and circumference must be documented. Anoscopy shows, in general, an ulcer with budding edges. The diagnosis relies upon the clinical examination and biopsies. The lymphatic metastasis of cancers of the lower part of the anal canal operates towards the inguinal lymph nodes. For cancers located above, the tumour cells will disseminate towards the pararectal, internal iliac and mesenteric lymph nodes.

## CLINICAL FORMS

### Cancer at the beginning

It looks like a small verrucous bud or a minimal ulcer, located on a fold. The associated induration is the best sign in favour of malignancy. The biopsy-resection performed in the face of the least doubt will allow for confirmation of any clinical suspicion.

### Misleading appearances

Sometimes, the cancer appears as a fissure. The induration in depth, the localisation, if not median, and the clinical syndrome help to distinguish it from a simple anal fissure. A polypoid form may look like a thrombosed haemorrhoid or a pseudo-venereal form. The cancer may also look like or come as a complica-

tion of a fistula. Of glandular nature, it releases a mucous liquid, looking like 'Tapioca specks' that can be seen coming out the cutaneous opening.

### Exceptional canal forms

They can have a particular clinical appearance such as an infiltration or a polypoid tumour of bluish or blackish colour, even a trans-wall induration covered by normal mucosa, that requires a deep biopsy in order to be sure of the diagnosis of sarcoma.

### Anatomo-pathological forms

Epidermoid carcinoma : represents 70 to 80 % of anal canal cancers ; 2 times out of 3 they are well differentiated tumours.

Cloacogenic or basaloid carcinomas : arise from the transitional mucosa and represent around 10 % of anal tumours.

Adenocarcinomas : can develop from the glandular mucosa of the upper part of the canal. They also represent 10 % of malignant anal tumours.

The other forms are very rare, around 1-2 %, and include malignant melanomas, colloid carcinomas, non-Hodgkins lymphomas and sarcomas.

## GENERAL EVALUATION OF THE EXTENSION: SEARCH FOR DISTANT METASTASES

An abdominal ultrasound and a chest radiography are sufficient in the search for visceral metastases. An abdominal CT-scan could help to visualise lombo-aortic and/or iliac or inguinal adenopathies. Bone scintigraphy will be required in the case of obvious and relevant clinical signs. Last, the dosage of SCC-TI-4 may be useful, since a high rate would be a good marker of lymph node invasion.

## LOCO-REGIONAL EVALUATION OF THE EXTENSION AND PRE-THERAPEUTIC STAGING

The staging of anal cancers relies upon the tumour height and the perception of pre-rectal adenopathies upon rectal touch or the palpation of inguinal adenopathies (Table I).

TABLE I  
UICC 1987 STAGING OF ANAL CANCERS

T1 : Tumour < 2 cm
T2 : 2 cm < Tumour < 5 cm
T3 : Tumour > 5 cm
T4 : invasion of surrounding organs
N0 : no adenopathy
N1 : peri-rectal adenopathy
N2 : unilateral, iliac inferior or inguinal adenopathy
N3 : peri-rectal and inguinal adenopathy, internal iliac/ bilateral inguinal adenopathies

Since 1993, studies on RES and cancer of the anal canal have tried to establish a staging procedure based on parietal infiltration (Table II).

TABLE II  
US STAGING OF ANAL CANCERS

Tumour usT1 : involvement of the mucosa and sub-mucosa without infiltration of the internal sphincter
Tumours usT2 : involvement of the internal sphincter and intact external sphincter
Tumour usT3 : involvement of the external sphincter
Tumour usT4 : involvement of a surrounding pelvic organ
N0 : no suspicious peri-rectal adenopathy
N+ peri-rectal adenopathy(ies) with endosonographic features of malignant nodes (round, hypoechogenous, well-defined edges).

Soon enough, some contradictions appeared between the two staging methods, in particular for tumours of less than 5 cm staged as T2 (UICC). Indeed, these were often very invasive tumours or were associated with peri-rectal adenopathies that had not been detected upon rectal touch.

## ANO-RECTAL ENDOSONOGRAPHY (ARES)

### Material

ARES is in general performed without anaesthetics or hospitalisation. Only the very painful fissure forms may require general anesthesia. This exam may be performed either with radial mechanical rigid probes (transversal 360° image) or radial electronic probes (220° or 270°) or linear probes (sagittal images), or flexible endoscopes.

### Technique

The exam must begin at the level of the recto-sigmoid hinge, since it is rather common (around 30% of the cases) to find lymph node invasion at that level without involvement of the peri-rectal nodes. The peri-rectal zone must be examined with great care, to look not only for adenopathies in the meso-rectum but also for permeation nodules at the level of the rectal mucosa. Last, the anal canal is evaluated at three levels: 1) ano-rectal junction (pectinated line), 2) anal canal, 3) anal margin.

### ARES : radial technique

Radial ARES may be performed with electronic rigid probes of 220° (R-33 Hitachi) or 270° (R-34 Hitachi) (Fig. 1), mechanical rigid probes of 360° (Bruel and Kajer, Kretz-Combison) or mechanical (360°, Olympus) or electronic (270°, Pentax-Hitachi) flexible endoscopes, even with intracanal mini-probes (Olympus, Fuji, Hitachi, Aloka).

With radial probes, the anal canal shows three layers (Fig. 2). The first one is hyperechogenous and corresponds to the interface between the probe and the anal canal wall. The second is hypoechogenous, it is between 1.5 and 2 mm thick and corresponds to the internal sphincter ; it disappears at the level of the anal mar-

gin. The third is hyperechogenous and wider (4 to 8 mm) and corresponds to the external sphincter. When the probe is set in position at the level of the rectum-anal canal junction, it is in relationship on its side with the levator ani muscles, in front with the urethra and in the back with the coccyx. When the probe is set in position at the level of the anal canal, it is in relationship on its side with the ischio-rectal fossa.

### ARES : linear technique

Linear ARES requires linear electronic rigid probes of 15-20 cm in length (EU-33 Hitachi, Toshiba).

The rectum-anal canal junction is observed very easily and more accurately than with radial probes. That way, one can show that the internal sphincter comes just after the muscular layer of the rectum ; at that level it is also possible to visualise the levator ani muscles and the pelvic floor. At the level of the anal canal, the wall appears as six layers (Fig. 3) :

Hyperechogenous : wall-balloon interface.

Hypoechogenous : mucosa of the anal canal.

Hyperechogenous : sub-mucosa of the anal canal.

Hypoechogenous : internal sphincter.

Hyperechogenous : inter-sphincter zone : complex longitudinal layer.

Hypoechogenous : external sphincter.

## VALUE OF ARES IN THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ANAL CANCERS

Several studies revealed differences when considering loco-regional staging, with around 2/3 of the lesions staged T1-T2 after clinical examination which were staged usT3 by RES [5-10].

In 1996, two randomised multicenter trials, one from England and the other one from Europe (EORTC) concluded to the superiority of the radio-chemotherapy combination (FU - Mytomyacin C) over radiotherapy alone in terms of local control of tumour growth and survival without relapse for advanced T3 or T4 tumours [11, 12].

In 1991 Goldman et al. [9] and in 1992 Giovannini et al. [7] showed that all lesions staged as usT1-T2N0 were controlled by radiotherapy alone whereas tumours staged as T1-T2N0 by clinical examination were controlled by radiotherapy only in 70-75 % of cases.

Thus, a prospective study was performed by the Club Français d'Echoendoscopie Digestive on the prognostic value of RES in cancers of the anal canal [13]. Eight centres contributed to this study. The goal was to evaluate RES and to define a prognostic us TN staging procedure. From January 1994 to May 1997, 146 patients (42 men and 104 women, mean of age 63 years) were included in this study.

### Pre-therapeutic staging of the 146 tumours

	T1N0	T1N1	T2N0	T2N1	T3N0	T3N1	T4N0	T4N1
UICC 87	25	2	51	10	38	11	7	2
USTN	12	4	24	8	34	42	6	16



Tumours staged UICC T1 and T2 (< 4 cm) N0 were treated by radiotherapy alone ; lesions staged UICC T2 (> 4 cm), T3 and T4, N0-N1-2-3 were treated with concomitant radio-chemotherapy. Data referring to the response to treatment and patient follow-up were available in 115/146 of the patients included (78.7 %). We compared the prognostic value of the two staging methods on the response to treatment and the occurrence of loco-regional relapse (chi-2 test). For the response to treatment, 56/70 UICC T1-T2N0 (80 %) showed a complete response, versus 36/38 usT1-2N0 (94,7 %) [ $p = 0.008$ ] ; on the other hand, the N value staged either by clinical examination or by ARES had no prognostic value ( $p = 0.4$  and  $p = 0.5$ , respectively) ; in contrast, both usT and usN staging (Fig. 4) are highly predictive ( $p = 0.001$  and  $p = 0.03$ , respectively). Last, a multi-parameter study was performed by comparing clinical staging (T and N), endosonogra-

phic staging and the tumoral thickness. Only the T value as staged by endosonography is predictive with regards to survival with an actuarial survival at three years of 97.3 % for usT1-2 tumours and 52,7 % for usT3-4 tumours ( $p = 0.0001$ ).

In conclusion, the results from this multicentric prospective study show that us staging is predictive of the response to treatment whereas usT and usN are predictive of a loco-regional relapse. This study will have to be continued in order to appraise the prognostic value of ARES for survival. The results from ARES must be taken into account when making therapeutic decisions, especially for tumours clinically staged as T1-2 and which turn out to be invasive lesions staged T3 or N1 by ano-rectal endosonography, those having to be treated by radio-chemotherapy combination and not by radiotherapy alone.