



# Bölüm 23

## Anal Kanal Kanserleri

Serap YÜCEL<sup>1</sup>

### Genel Bilgiler

Anal kanal kanserleri, tedavi yöntemlerinin yıllar içinde geliştiği ve daha iyi sonuçların alındığı kanser tiplerine iyi bir örnek olmaktadır. Yıllarca geniş cerrahiler uygulanan anal kanal kanserlerinde sonuçlar yüz güldürmezken, 1974 yılında Nigro ve ark. çalışmasında tedaviye radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) eklenmesi ile lokal kontrol sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (1). Sonrasında randomize faz II çalışmalar başlatılmış ve multidisipliner tedaviler ile daha az toksik ve daha iyi sağkalımlar elde edilebileceği anlaşılmıştır. Randomize faz III çalışmalar ile de definitif RT ve KT uygulanmasının, diğer tedavilerden üstün olduğu gösterilmiştir(2-3), ancak bu tedaviler ile yan etkilerin de fazla olabileceği bildirilmiştir.

Anal kanal, rektumdan anüse kadar olan 3-4 cm uzunluğundaki kanaldır. İnternal ve eksternal sfinkter kaslarını içermektedir. Bu kaslar, kanser cerrahisi için önemlidir. Çoğunlukla anal kanserler, skuamöz hücreli kanserlerdir. Transizyonel ve adenokanserler de daha nadir olmakla birlikte görülebilir. Bazaloid hücre kanserleri, malign

melanom, küçük hücreli kanserler bu bölgede nadir görülmele birlikte yüksek metastaz riskine sahiptirler.

### Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Diğer GIS kanserlerinden daha nadir görülmektedir ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %1'ni oluşturmaktadır. Genellikle 60-65 yaş arasında ortaya çıkmakta ve insidansı kadınlarda 1/100000, erkeklerde 0,5-0,8/100000 olmaktadır (4).

Son 30-40 yıl içerisinde dünyanın pek çok ülkesinde anal kanal kanserlerinin insidansında belirgin artış görülmektedir. Bu artışın seksüel davranışlardaki değişiklikler, anal kanalda HPV enfeksiyonunun görülmesindeki ve HIV enfeksiyonunun prevelansındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir (5). Ancak anal kanal patogenezinin çok faktörlü olduğunu bilmekteyiz. Çevresel faktörler gibi hastanın bireysel özellikleri de oldukça etkilidir. Bazı çalışmalarda, anal kanserli hastalarda önceden kanser görülmesindeki ve ikincil kanser görülmesindeki artış multifaktöryel patogenezi ve ortak onkogenetik risk

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Serap YÜCEL, Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD., serapbaskaya@yahoo.com

Radyoterapi	Konkomitant Kemoterapi
YART veya 3DCRT	5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /24 saat 1-4 gün
Elektif pelvik ve inguinal lenf nodları 40-45 Gy/25-30 fraksiyon	MMC 10 mg/m <sup>2</sup> 1.gün
Primer tümör ve tutulu lenf nodları 50-54 Gy/25-30 fraksiyon	5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /24 saat 29-32 gün
	MMC 10 mg/m <sup>2</sup> 29.gün

Şekil 1: Anal kanser tedavisinde standart kabul edilen tedavi şeması ve dozları. YART: Doz yoğunluk ayarlı radyoterapi. 3DCRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi

## Takip

Tedavi sonrası tümör regresyonu ortalama 3 aya kadar görülebilmektedir. ACT II çalışmasında klinik tam yanıt oranları değerlendirilmiş ve tedavi başlangıcından sonraki 11. haftada %52, 18. haftada %71, 26. haftada %78 olarak bildirilmiştir (38). Erken dönemde yanıtız olan hastalara cerrahi yapılması, sonra tam yanıt olabilecekleri açısından uygun olmayacaktır. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi ve cerrahi için planlamanın tedavi başlangıcı sonrası 26. hafta yapılması önerilmektedir. Çoğunlukla yinelemeler ilk 2 yıl içerisinde primer tümör bölgesinde görülmektedir ve hastaların takipleri buna göre planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combinant therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3):354-56.
2. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5): 2040-49.
3. UKCCCR. Anal Cancer Trial Working Party, UK Co-ordinating Committee on Cancer Research: Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348(9034):1049-54.
4. Johnson LG, Madelieine MM, Newwomer LM et al.

Anal canal incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101 (2):281-88.

5. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, et al. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017;46:924-38
6. Frisch M, Olsen JH, Melbye M. Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am J Epidemiol*. 1994;140:12-9.
7. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Rogers K, et al. C-myc oncogene expression in anal squamous neoplasia. *J Clin Pathol*. 1993;46:23-7.
8. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987;317:973-77.
9. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997;337:1350-58.
10. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487-500.
11. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, et al. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA*. 1990;263:2911-16.
12. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17:320-26..
13. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1026-34
14. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58:611-6.
15. Blohme I, Brynner H. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation*. 1985;39:23-5

16. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol.* 1992;135:180-9.
17. *Ajcc Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
18. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer.* 1984;54:114-125
19. Gordon PH. Squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Surg Clin North Am.* 1988;68:1391-1399
20. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:1115-25.
21. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:59-66.
22. Martenson JA Jr, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer.* 1993;71:1736-40.
23. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, 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; 102(7): 1123-28.
24. Flam M, John M, Pajak T, 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: 2527-39.
25. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1914-21.
26. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 516-24.
27. Peiffert D, Tournier-Rangear L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1941-48.
28. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116-21.
29. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the Intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010; 116: 4007-13.
30. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/ cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4344-51.
31. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(2): 147-53.
32. John M, Pajak T, Flam M et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 1996; 2(4): 205-11.
33. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, 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 Biol Phys.* 2009;74:824-30.
34. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensitymodulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1455-62.
35. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, et al. National guidance for YART in anal cancer. In: *Book National Guidance for YART in Anal Cancer.* 4th ed.
36. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ et al. RTOG 0529: A phase II 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 Biol Phys* 2013; 86(1): 27-33.
37. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 153-8.
38. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:347-356.