



BÖLÜM 38

Anal kanserler

ShuteAilia DAE¹
Ali Ayberk BEŞEN²

Giriş

Anal kanser nadir bir kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm sindirim sistemi kanserlerinin sadece %2,7'sini oluşturmaktadır (1). Özellikle orta yaş erkeklerde ve kadınlarda Human papilloma virüsü (HPV) ve Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu'na (AIDS) bağlı anal kanser insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır (2).

Epidemiyolojik yönünden bakıldığında HPV aşısı anal kanserin birincil önlenmesi olanağını sunmaktadır. Anal kanser yüksek oranda lokal ileri evrede saptanmaktadır ve kemoradyoterapi tedavinin temel taşıdır. Cerrahi genellikle kemoradyoterapiye rağmen hastalığı nükseden veya ilerleyen kişilerde kullanılmaktadır. Gelecekte, immünoterapi gibi yeni ortaya çıkan tedaviler önemli hale gelecektir.

Anal Kanal Anatomisi ve Tümör Tipleri

Anal kanal 3-5 cm uzunluğunda, anorektal halka ve anal verge arasında kalan sindirim sisteminin distal parçasıdır. Anal kanal dentat veya pektinat çizgisi ile ikiye bölünmektedir. Anal kanal, üç farklı histolojik tipte mukozayı kapsar; proksimalden distale doğru sırasıyla glandüler, transizyonel ve skuamöz epitelden oluşmaktadır. Anal bölgede dört farklı tümör tipi ortaya çıkmaktadır. Üç tür mukozadan herhangi birinden gelişen tümörlere anal kanal kanserleri denir (3).

Transizyonel veya skuamöz mukozadan ortaya çıkan tümörler, skuamöz hücreli kanserler (SHK) olarak adlandırılmaktadır. Bazaloid veya kloakojenik karsinom, transizyonel bölgeden kaynaklanan bir SHK varyantıdır. Dentat çizginin üzerinde ortaya çıkan tümörler

¹ Arş. Gör., Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kenya9750@gmail.com

² Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji Kliniği, besenay@gmail.com

masında tedavi kolları arasında yanıt oranları benzerdi, ancak OS, karboplatin/paklitaksel grubunda daha üstün bulundu (20 aya karşı 12,3 ay, HR 2,0; p=0,014) (28).

Epitopes-HPV02 faz 2 çalışmasında, dozetaksel/sisplatin/5FU tedavisi ile 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %47, objektif yanıt %89 ve tam yanıt %48 olarak saptanmıştır (29) fakat dozetaksel/sisplatin/5-FU (DCF) kombinasyonu toksisite neden ile fit hastalarda tercih edilmelidir.

Birinci basamak sistemik tedaviye yanıt alınamayan hastalar için standart bir tedavi yoktur. Bu aşamada immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir. İmmün kontrol noktası inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda nivolumab ile %24 genel yanıt oranını (30), faz II KEYNOTE-158 çalışmasında %11,1 objektif yanıt elde edilmiştir (31).

Sonuç

SHK, yaygın olarak HPV-16 ve HPV-18 ile ilişkili nadir bir malignitedir. HPV aşısı, HPV enfeksiyonu ve ilişkili maligniteler için birincil önleme aracı olarak mevcut ve etkili olmasına rağmen, henüz yeterince yaygın olarak kullanılmamaktadır. Lokal ileri SHK için mevcut standart tedavi, eş zamanlı kemoradyoterapidir. Yeni yaklaşımlar ve potansiyel biyobelirteçler için daha fazla araştırma, birkaç tedavi seçeneği olan bu nadir bir malignite için kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004;101(2):281-288. doi:10.1002/cncr.20364
3. Welton, M.L., Steele, S.R., Goodman, K.A., et al. (2017). Anus. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, (8th ed, p.275), Amin MB (Ed), AJCC, Chicago.
4. Lam, A.K., Goldblum, J.R. (2019). Tumours of the anal canal: Introduction. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, (5th. ed), WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
5. Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, et al. The rising incidence of anal cancer in England 1990-2010: a population-based study *Colorectal Dis.* 2014;16(7):O234-O239. doi:10.1111/codi.12553
6. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1569-1575. doi:10.1200/JCO.2012.45.2524.
7. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004;78(21):11451-11460. doi:10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004.
8. Shridhar R, Shibata D, Chan E, et al. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin.* (2015);65(2):139-162. doi:10.3322/caac.21259.
9. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115. doi:10.1097/PGP.0b013e31826916c7.
10. Grulich AE, vanLeeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
11. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8):829-838. doi:10.1093/jnci/djz219.
12. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal.* 2014;2014:196068. doi: 10.1155/2014/196068.
13. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2017;90:20170370. doi:10.1259/bjr.20170370.
14. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:73-78.
15. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, et al. Influence of human papilloma virüs and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(3):331-336. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.013.

16. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Fact sheets: Anal Cancer. (7/06/2021 tarihinde <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html> adresinden ulaşılmıştır).
17. 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(1):114-125. doi:10.1002/1097-0142(19840701)54:1<114::aid-cncr2820540124>3.0.co;2-p.
18. ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17(3):354-356. doi:10.1007/BF02586980.
19. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, Phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-524. doi:10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
20. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348:1049-1054.
21. 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):1123-1128. doi:10.1038/sj.bjc.6605605.
22. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radio therapy vs fluorouracil, cisplatin, and radio therapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(16):1914-1921. doi:10.1001/jama.299.16.1914.
23. 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(35):4344-4351. doi:10.1200/JCO.2012.43.8085.
24. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, et al. Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1616-1622. doi:10.1093/annonc/mdu188.
25. Sebag-Montefiore, David et al. "The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4029-4029.
26. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2780-2789. doi:10.1245/s10434-007-9491-8.
27. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):478-483. doi:10.1245/s10434-006-9221-7.
28. Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2510-2518. doi:10.1200/JCO.19.03266.
29. Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1094-1106. doi:10.1016/S1470-2045(18)30321-8.
30. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):446-453. doi:10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
31. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M et al. Pembrolizumab for advanced anal squamous cell carcinoma (ASCC): Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4):1-1.