

VOLUME: 5/2

NİSAN 2017

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

## ANAL KANSER

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume: 5/2, Nisan 2017

# **ANAL KANSER**

**Doç. Dr. Metin Aran  
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar  
Anısına**

**Kapak & Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınır

•

**Basım Tarihi**

Haziran 2017

•

**Basım Yeri**

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) • [info@kanservakfi.com](mailto:info@kanservakfi.com)

[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)



**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

**T.K.S.V. Adına Sahibi**

**Dr. Metin Ertem**

**Editör**

**Dr. Sabri Ergüney**

**Sayı Editörü**

**Dr. Didem Çolpan Öksüz**

**Bu Sayıdaki Yazarlar**

**Dr. Rahşan Özcan**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. Gonca Topuzlu Tekant**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. Fatma Ayça Gültekin**

*Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Süphan Ertürk**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Süha Göksel**

*Acıbadem Sağlık Grubu, Patoloji Laboratuvarı*

**Dr. Haluk Burçak Sayman**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Engin Hatipoğlu**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Anıl Orhan**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Sabri Ergüney**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Halil Cumhuri Yıldırım**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Dr. Didem Çolpan Öksüz**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Dr. Duygu İlke Çıkman**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Türkiye Kansere Savaş Vakfı  
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

**T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

**İşbankası Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

## ÖNSÖZ

Kanser Gündemi, uzunca bir aradan sonra yeniden canlandırıldı ve 5 yıldır bu canlılığını sürdürüyor. Her tematik sayımız gibi, bu sayı da; onkoloji ile ilgilenen cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, patolog, radyolog ,nükleer tıp hekimi gibi çok geniş bir potansiyel okuyucu kitlesine, konuyla ilgili güncel bilgiler aktarıyor, bilgileri tazeliyor.

Bu yıl da her zaman olduğu gibi Ulusal Kanser Kongresinde genç meslektaşlarımızı teşvik etmek amacıyla kanser alanında üç dalda ödül verdik. Yine bu hizmetlerimiz arasında olan bir yabancı dildeki kitabı Türkçeye kazandırarak hekimlerimize hediye etmeyi sürdürüyoruz. Prostat kanserinin radyoterapi tedavisi konusunda güncel bir kitabın hazırlıkları bitmek üzere sanırım bu yılın ikinci yarısında meslektaşlarımıza ulaştırmış olacağız. Meme kanseri olgu tartışmalarının yapıldığı toplantılarımıza sonbaharda yeniden başlıyor olacağız.

Anal kanser, çok sık karşımıza çıkmaması nedeniyle, özellikle cerrahlar tarafından çok iyi bilinmeyen, bu nedenle de çoğu kez günümüz kavramlarına uygun endikasyonların konmadığı bir patolojik spektrum. Bu sayımız, profilaksisinden tedavisine, tüm yönleriyle konuyu irdeliyor.

Sayının tüm yazarlarına ve sayı editörü sayın Doç. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e, emekleri için teşekkür ediyoruz.

Yararlı olması dileğiyle, tüm onkoloji camiasına sevgi ve saygılar sunarız.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**  
*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*  
*Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**  
*Editör*





## İÇİNDEKİLER

<b>Anal Kanal Embriyoloji ve Anatomisi</b>	<b>9</b>
Uzm. Dr. Raşan Özcan, Prof. Dr. Gonca Topuzlu Tekant <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Kansere: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Aşılar</b>	<b>13</b>
Doç. Dr. Fatma Ayça Gültekin <i>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Bölge Tümörlerinde Tanı ve Evreleme</b>	<b>20</b>
Prof. Dr. Süphan Ertürk <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Kanal ve Marjin Tümörleri Patolojisi</b>	<b>27</b>
Prof. Dr. Süha Göksel <i>Acıbadem Sağlık Grubu, Patoloji Laboratuvarı</i>	
<b>Anal Kanserde Nükleer Tıbbın Rolü</b>	<b>36</b>
<b>Görüntüleme Yöntemleri</b>	
Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Kanserde Nükleer Tıbbın Rolü</b>	<b>42</b>
<b>Sentinel Lenf Bezi Tayini ve Gamma Probe ile Biyopsi</b>	
Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Kanal ve Anal Marjin Tümörlerinde Tedavi</b>	<b>44</b>
Uzm. Dr. Engin Hatipoğlu, Uzm. Öğr. Dr. Anıl Orhan, Prof. Dr. Sabri Ergüney <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Anal Kanserde Radyoterapi</b>	<b>48</b>
Uzm. Dr. Halil Cumhuriyet Yıldırım, Doç. Dr. Didem Çolpan Öksüz <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
<b>Metastatik Anal Kanal Tümörlerinde Sistemik Kemoterapinin Yeri</b>	<b>54</b>
Uzm. Dr. Duygu İlke Çıkman <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
<b>AJCC Kansere Evreleme Atlası</b>	<b>59</b>
Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Yazım Kuralları</b>	<b>72</b>





# ANAL KANAL EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİSİ

Dr. Raşan Özcan, Dr. Gonca Topuzlu Tekant

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

## Özet:

*Sindirim sisteminin en uç noktası olan anal bölge karmaşık anatomik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Anorektal bölge cerrahisi ile uğraşan hekimler için bu bölgenin anatomik, fizyolojik ve embriyolojik özelliklerinin iyi bilinmesi önemlidir. Anorektal bölge anatomisine hakim olunması anal kanserlerin yayılımı hakkında bilgi sahibi olunmasına ve tedavinin düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Bu bölümde anal kanalın embriyolojik gelişimi, anatomik yapısı incelenecektir.*

## Summary:

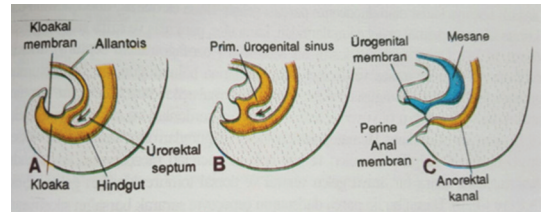
*Distal end of the gastrointestinal system is known as anal region and has complex physiological and anatomical features. Fully understanding of anorectal embryology, physiology and anatomy is important for the physicians who are dealing with anorectal pathologies. Having knowledge about characteristics of the anorectal region anatomy will help understanding the spread of anal cancers and how developing treatment strategies. In this section embryological development and anatomical structure of anal canal will be reviewed.*

## ANAL KANAL EMBRİYOLOJİSİ

İntrauterin dönemin 3. haftasında embriyo sefalokaudal ve lateral yönde katlanır. Endodermle döşeli olan boşluk pirimitif bağırsağı oluşturmak üzere embriyonun içine alınmış olur. Pirimitif bağırsak, farengal bağırsak, ön bağırsak (*foregut*), orta bağırsak (*midgut*) ve son bağırsak (*hindgut*) olmak üzere 4 bölümden oluşan kör sonlanan bir tüp şeklindedir. Son bağırsak yüzey ektoderminden kloakal membran ile ayrılmaktadır<sup>(1)</sup>.

Son barsaktan, transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Son bağırsağın distali yüzey ektodermi ile temas halinde olan ve endodermle döşeli kloakal boşluğun içine doğru uzanır. Endodermle ektoderm birbiri dokunduğu bölgede kloakal membran yer alır. Daha sonra allantois ve son barsak arasındaki açıdan ürorektal septum belirir. Bu septum aşağıya doğru büyüyerek, kloakayı iki parçaya ayırır. Önde yer alan bölüm **primitif ürogenital sinus**, arkadaki bölüm ise anorektal kanal

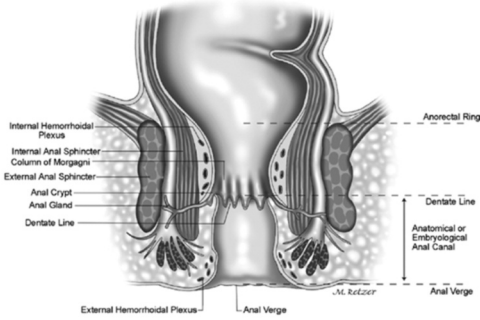
olarak adlandırılır. İntrauterin 7. haftada ürorektal septum kloakal membrana ulaşır ve perineal cisim ortaya çıkar. Kloakal membran daha sonra, arkada anal membran ve önde ürogenital membrana bölünür. Anal membran, intrauterine 8. haftada ektodermal çöküklüğün (proktodeum) dibinde yer alır. 9. haftada anal membran yırtılır ve rektum dışarı açılır (Şekil 1). Endodermal ve ektodermal parçaların birleşim yeri pektinat çizgi (dentate line) dir. Dentat çizginin altı ve üstünde anal kanalın kanlanması ve epiteli farklıdır<sup>(1-3)</sup>.



Şekil 1: Gelişimin farklı evrelerinde kloakal bölgenin görünümü ve anal kanalın oluşumu (Kaynak 1'den alınmıştır.)

## ANAL KANALIN ANATOMİSİ

Anal kanal, gastrointestinal sistemin son kısmıdır. Rektumun levator kasını delerek geçtiği puborektal halkadan (dentat çizginin 2 cm proksimali) başlayıp anokutanöz hatta (dentat çizginin 1,5-2 cm distali) kadar devam eder. Anatomik ve cerrahi anal kanal tanımları farklılık göstermektedir<sup>(2)</sup>. Anatomik anal kanal dentat çizgi ile anal kenar arasındaki kısımdır ve 2 cm uzunluğundadır. Cerrahi anal kanal ise puborektal halka ile anal kenar arasında yer alan ve yaklaşık 4 cm uzunluğunda olan bölgedir (Şekil 2).



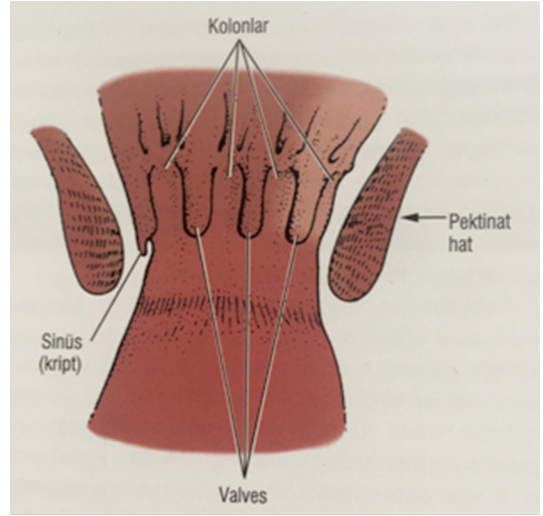
Şekil 2: Anal kanalın anatomik görüntüsü (Kaynak 2'den alınmıştır.)

Anal kanal posteriorda koksiks, anteriorda perineal cisim, kadınlarda vajinanın posterior duvarı ve erkeklerde uretra ile ilişkilidir. Her iki yanda iskiorektal boşluk yer almaktadır. Bu boşlukta yağ dokusu, inferior rektal damar ve sinirler bulunur.

### Anal Kanalın Epiteli

Anal kanalın üst bölümü, puborektal halkadan dentat çizginin 1 cm proksimaline kadar olan kısım, rektumun silindirik epiteli ile döşelidir. Buradan dentat çizgiye kadar epitel çok katlı küboidal epitele (anal transizyonel zon) değişim gösterir. Dentat çizgiden anokutanöz hatta dek çok katlı yassı epitel mevcuttur. Bu bölge duyu sinirleri açısından zengindir.

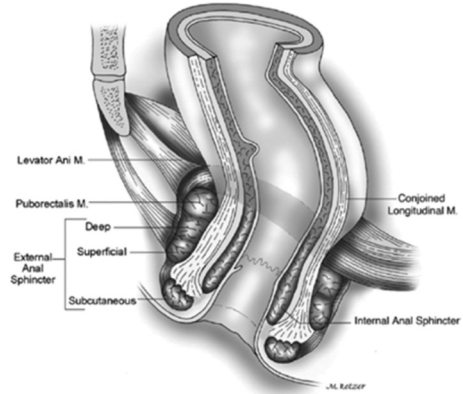
Geniş olan rektum anal kanala doğru daralarak longitudinal mukozal kabarıklıklar olan Morgagni kolonlarını oluşturur. Sayıları 8-14 arasında değişmektedir. Dentat çizgi hizasında oluşan kabarıklıklara anal papilla, aralarında kalan kısımlara da sinus veya kript adı verilmektedir<sup>(4)</sup>. Bu kriplere sayıları 4-8 arasında değişen anal bezler kısa bir duktusla açılırlar (Şekil 3). Anal bezler daha çok posteriorda olmak üzere submukozal alanda ve internal sfinkter içinde yerleşirler. Anal kanal adenokanserleri bu bezlerden kaynaklanmaktadır<sup>(5,6)</sup>.



Şekil 3: Dentat çizgide yer alan Morgagni kolonları, anal sinüs ve papilla yapıları (Kaynak 4'ten alınmıştır.)

### Anal Kanal Kas Yapısı

Bu bölgede internal ve eksternal anal sfinkterler, longitudinal kas ve pelvik tabanı oluşturan levator ani kası bulunmaktadır. Anal kanalın kas yapısını içte rektumun sirküler kasları (**internal anal sfinkter**) ve longitudinal kas lifleri, dışta ise 3 bölümden oluşan çizgili kas yapısındaki **eksternal anal sfinkter** oluşturur. Levator ani kemik pelvisten başlayıp perineye dek uzanan huni şeklinde bir yapıdır<sup>(5,6)</sup>. Levator ani, iliokoksigeus, puborektalis ve pubokoksigeus kası olmak üzere üç kısımdan oluşur (Şekil 4).



Şekil 4: Anal kanal kas yapısı (Kaynak 2'den alınmıştır.)

**İnternal Anal Sfinkter:** Rektumun son 2,5-4 cm.lik kısmındaki düz kasların sirküler liflerinin kalınlaşmasıyla oluşur. Dentat çizginin 8-12 mm. distalinde sonlanır. Otonom sinirlerle innerve olmaktadır. İntrinsik myojenik ve ekstrinsik otonomik sinirlerle internal anal sfinkterin maksimal kontraksiyonu sağlanmakta ve is-

temsiz gaz-gayta kaçırılması engellenmektedir. Bu kasın son kısmı intersfinkterik oluk olarak adlandırılır. Eksternal sfinkterin derin ve yüzeysel kısımları tarafından çevrelenmiştir. İnternal sfinkterin dışında rektumun longitudinal kasları yer alır<sup>(4,5)</sup>.

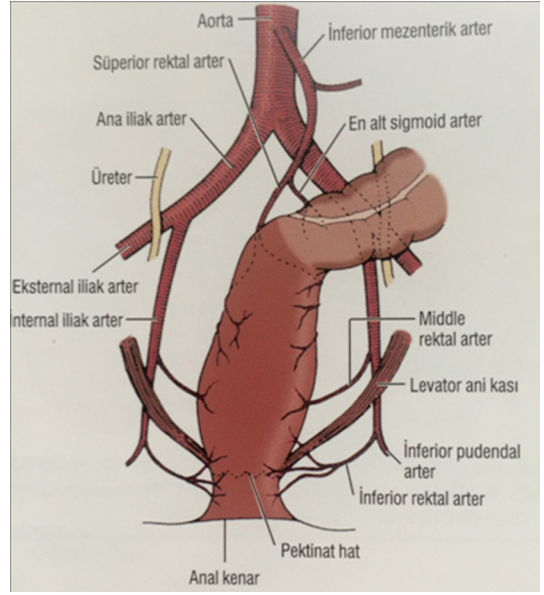
**Eksternal Anal Sfinkter:** Pelvik tabanın aşağı kısmında yerleşen, çizgili kas yapısında bir komplekstir. Subkutan, yüzeysel ve derin olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. *Subkutan parça*, anüler yapıda olup internal sfinkterin ve derinin hemen altındadır. Posteriorıda rektumun longitudinal lifleri, anteriorıda eksternal sfinkterin yüzeysel lifleri ile birleşir. *Yüzeysel ve derin parça* anal kanalı dıştan sararak, levator ani kas kompleksini oluşturan kaslardan puborektalisin liflerine karışır. Puborektalis kası, pubik kemiklerin arkasından başlayıp, rektum anal kanal bileşkesini sarar ve anorektal halkayı yapar. Bu halka arka ve yanda kuvvetli, önde ise daha zayıftır. Anorektal halkanın hasarlanması daima inkontinans ile sonuçlanır<sup>(4-7)</sup>.

### Anal Kanalın Vasküler Yapısı

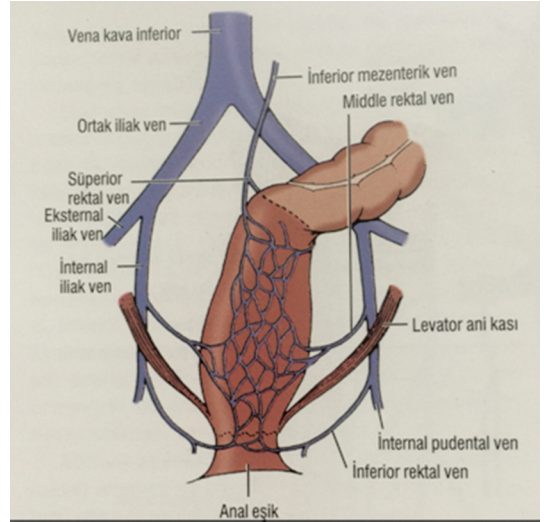
**Arteriyel Dolaşım:** Anal kanal superior, orta ve inferior rektal arterler ve median sakral arter tarafından kanlandırılır. Süperior rektal (hemoroidal) arter; inferior mezenterik arterin dalıdır. Rektumun arka duvarından girer, rektumun yan duvarlarını dentat çizgiye kadar besleyen sağ ve sol dallara ayrılır. Orta rektal (hemoroidal) arter; internal iliak arterin dalıdır. Rektumun alt 1/3'ü ve anal kanalın üst bölümünü besler. Orta ve süperior rektal arterler arasında anastomozlar vardır. İnterior rektal (hemoroidal) arter ise internal pudental arterin dalıdır, ventral ve mediale doğru ilerleyerek dentat çizginin distalindeki anal kanalı besler<sup>(4,7)</sup>.

Median sakral arter, aort bifurkasyonunun 1 cm üzerinden çıkar, alt lumbar vertebra, sakrum ve koksiksin önünden ilerleyerek rektumun posterior duvarına dallar verir (Şekil 5).

**Venöz Dolaşım:** Üst, orta ve alt hemoroidal venler aracılığıyla venöz drenaj sağlanır. Dentat çizginin üstünde kalan kısım internal hemoroid pleksusu, distalde perianal deri altında kalan kısım eksternal hemoroid pleksusu oluşturur. Üst hemoroidal ven, inferior mezenterik venden portal vene drene olur. Orta ve alt hemoroidal venler ise internal iliak ven ile sistemik dolaşıma katılır. Bu şekilde porto-sistemik bağlantı sağlanmış olur (Şekil 6).

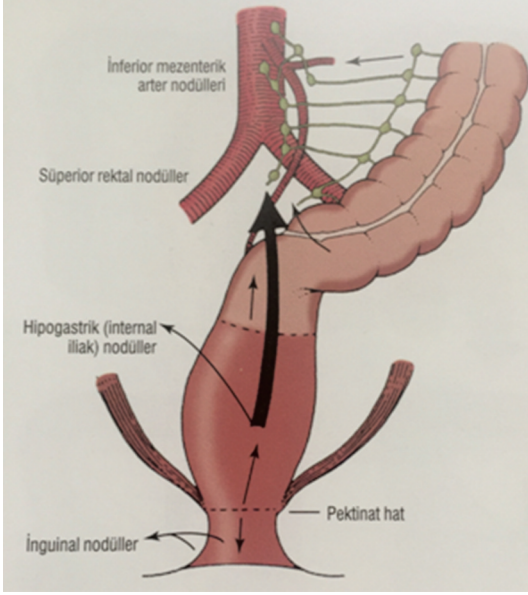


Şekil 5: Anal kanalın arteriyel kanlanması (Kaynak 4'ten alınmıştır.)



Şekil 6: Anal kanalın venöz drenajı (Kaynak 4'ten alınmıştır.)

**Lenfatik Dolaşım:** Lenf kanalları, dentat çizginin üstünde ve altında 2 ektramural pleksus oluşturur. Böylece anal kanalın dentat çizgi üzerinde kalan bölümünün lenfi inferior mezenterik ve internal iliak lenf bezlerine doğru drene olur. Anal kanalın linea dentata altında kalan bölümünün lenf drenajı inguinal lenf nodüllerindedir (Şekil 7)<sup>(4)</sup>.



Şekil 7: Anal kanalın lenfatik drenajı (Kaynak 4'ten alınmıştır.)

## KAYNAKLAR

1. Başaklar C, Sindirim Sistemi, ed. Can Başaklar, Langman Medikal Embriyoloji, Ankara, Palme Yayıncılık, 2011, 209-231
2. Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and embryology of the colon, rectum and anus. In: The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, (eds Church JM, Garcia-Aguilar J, Roberts PL), 3rd edition, New York, Springer, 2007, p: 1-22
3. Eşrefoğlu M, Çetin A. İnce ve Kalın Bağırsakların Gelişimi, Bezmialem Science, 2017, 4: 36-40
4. Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al, Kalın barsaklar ve anorektum, ed. Can Başaklar, Cerrahi Anatomi, Ankara, Palme Yayıncılık, 2008, 861-1002
5. Dujovny N, Quiros RM, Saclarides TJ. Anorectal anatomy and embryology. Surg Oncol Clin N Am, 2004, 13: 277-293
6. Neşşar G. Anal kanal anatomisi ve fizyolojisi. Güncel Gastroenteroloji dergisi, 2008, 12(3): 165-168
7. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. Surg Clin North Am, 2000, 80(1): 319-43.

## Anal Kanalın İnervasyonu

İnternal anal sfinkter otonom sinir sistemi ile inerve olur. Motor inervasyonu sfinkterin kasılmasını sağlayan sempatik ve inhibitör etki gösteren parasempatik liflerle gerçekleştirilir. Eksternal anal sfinkterin inervasyonu internal pudental sinirin inferior rektal dalı ve 4.sakral sinirin perineal dalı ile sağlanır. Levator ani kası, 4. sakral sinirin levator ani dalı tarafından inerve edilir. Perineal cilt ve dentat çizginin altındaki anal kanal bölümünün duyusu inferior hemoroidal sinir tarafından iletilir<sup>(6,7)</sup>.



# ANAL KANSER: EPİDEMİYOLOJİ, RISK FAKTÖRLERİ VE AŞILAR

Dr. Fatma Ayça Gültekin

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

## Özet:

*Anal kanal kanseri nadir rastlanan kanserlerdendir. Özellikle genç erkekler arasında insidansı artmaktadır. Anal kanser için başlıca risk faktörleri, human papilloma virus (HPV) enfeksiyonu, human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu, 10'dan fazla seksüel partner ve anal-alıcı cinsel ilişki olarak sıralanabilir. Anal kanser riski HIV enfeksiyonu varlığının süresi ile artmaktadır. Anal kanser insidansındaki artışın nedenleri HPV prevalansındaki artış ve HIV enfeksiyonlu bireylerin daha uzun süre hayatta kalmalarıdır.*

## Summary:

*Anal canal cancer is a rare malignancy. The incidence of anal canal cancer is increasing, particularly among young men. Risk factors for anal cancer include human papilloma virus (HPV) infection, human immunodeficiency virus (HIV) infection, more than 10 sexual partners, and anoreceptive intercourse. Anal cancer risk increases with the duration of HIV infection. The increased incidence in anal cancer is caused by increased prevalence of HPV and longer survival of individuals infected with HIV.*

## GİRİŞ

Alt gastrointestinal sistem kanserlerinin sadece %4'lük kısmını anal kanserler oluşturmakla birlikte son 30 yılda insidansında artış meydana gelmiştir. 2009-2011 yılı verilerine göre kadın ve erkeklerin yaklaşık %0.2'sinde tüm yaşamları boyunca anal kanser geliştiği tespit edilmiştir. Amerikan Kanser Derneğinin tahminlerine göre 2016 yılında %60'ı kadın olmak üzere 8080 yeni anal kanser (anüs, anal kanal ve anorektum) olgusunun ortaya çıkacağını ve anal kanserden olan ölümlerin ise yaklaşık 1080'e ulaşacağı tespit edilmiştir.

Bu bölümde ağırlıklı olarak anal kanserler içerisinde en sık rastlanan anal skuamöz hücreli (ASHK) kanserler üzerinde durulacaktır. Oranlarına bakıldığında anal kanal kanserlerinin yaklaşık %85'ni ASHK %10'nunu adenokarsinomlar ve %5'ni de daha ender rastlanan melanoma, küçük hücreli kanserler ve metastatik tümörler oluşturmaktadır<sup>(1)</sup> (Tablo 1).

Anal kanal kanserleri için risk faktörleri net bir şekilde açıklanmış olup, birden fazla seksüel partneri olan ve anal-alıcı olarak ilişkiye giren kişilerde human papil-

lomavirus (HPV) ve human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonları mevcudiyeti oldukça önemlidir. Anal kanserlerdeki artıştan HPV prevalansındaki artış ve HIV enfeksiyonlu kişilerin uzun süre yaşamaları sorumlu tutulabilir.

**Tablo 1: Anal kanal malign tümörlerinin WHO histolojik klasifikasyonu**

• Karsinom	• Karsinoid tümör
- Skuamöz hücreli karsinom	• Malign Melanom
- Adenokarsinom	• Non-epitelyal tümörler
• Rektal tip	• Metastatik tümörler
• Anal gland kökenli	
• Anorektal fistül traktından	
- Müsinöz adenokarsinom	
- Küçük hücreli karsinom	
- Undiferansiyel karsinom	
- Diğerleri	

WHO (World Health Organization) Dünya Sağlık Örgütü

## TANIMLAR

Değişik tipteki anal kanserler ve bunların tedavilerini anlayabilmek için anal kanalın anatomik yapısı ve histolojik özelliklerini anlamak hayati öneme sahiptir. Cerrahi anal kanal puborektal halkadan intersfinkterik oluğa kadar (Hilton'nun beyaz hattı) uzanım gösterir. Dışlı çizgi ana kanalı histolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki bölüme ayırır; üst 2/3 ve alt 1/3 anal kanal.

- Dışlı çizginin hemen üzerindeki anal kanal, anal transizyonel zon (ATZ) olarak tanımlanır. ATZ'nin ötesinde cerrahi anal kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Alt ucu anal valvlerin yapısına katılır. Üst 2/3 anal kanalın kanlanması inferior mezenterik arterin dalı olan superior rektal arter tarafından sağlanır.

- Alt 1/3 anal kanal çok katlı skuamöz epitel ile döşeli olup cilt ile devam eder. Alt 1/3 anal kanalın kanlanması internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter tarafından sağlanır.

Anal kenar, intersfinkterik oluktan laterale doğru ışımsal olarak 5 cm boyunca uzanım gösterir ve keratinize çok katlı skuamöz epitel ile döşelidir. Intersfinkterik oluk, keratinize çok katlı skuamöz epitelden non-keratinize çok katlı skuamöz epitele geçiş noktasını işaret eder<sup>(2,3)</sup>. Anal skuamöz hücreli karsinomlar genellikle alt 1/3 anal kanalın bu her iki (keratinize ve non-keratinize) skuamöz epitelinden köken alır. Transizyonel, bazaloid ve kloakojenik gibi ASHK varyantları ATZ'dan gelişir. Anal kanal adenokanserleri ise anal kanalın üst kesiminde kolorektal zona doğru olan kısmından veya ATZ'daki glandüler hücrelerden kaynaklanır. Anal kenar skuamöz hücreli karsinomları intersfinkterik oluğun lateralinden gelişir. Anal melanomların histolojik özelliklerine bakıldığında aynı ciltte görülen melanomlarda olduğu gibi çok katlı skuamöz epitelin bazal hücre tabakasından oluştuğu izlendi.

Fizik muayenede inspeksiyonla da anal kanal basitçe 3 bölüme ayrılabilir<sup>(4)</sup>. Buna göre;

- *Intraanal lezyonlar*, kalçaların hafif traksiyonu ile görülemeyen lezyonlar
- *Perinal lezyonlar*, traksiyon yapılmaksızın rahatça görülebilen ve anal kenardan uzaklığı 5 cm'den fazla olmayan lezyolar
- *Cilt lezyonları*, anal kenardan uzaklığı 5 cm'den fazla olan lezyonlar

## RİSK FAKTÖRLERİ

### Seksüel Aktivite

Anal kanser için risk faktörlerinin belirlenmesinde vaka kontrol çalışmaları yapılmış, bu çalışmalarda anal

kanserli hastalar, normal kontrol ve kolorektal adenokarsinomlu hastalar ile karşılaştırılmıştır. Frisch ve ark.<sup>(5)</sup> yaptığı çalışmada 417 anal kanserli hasta 534 kolorektal adenokarsinomlu hasta ile karşılaştırıldığında, 10 veya daha fazla seksüel partneri veya HIV, herpes, gonorrhoea, sifiliz ve klamidya gibi seksüel geçişli hastalık hikâyesi olanlarda anal kanser gelişiminin daha fazla olduğu izlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2: Anal Kanser için risk faktörleri**

Anal Kanser için risk faktörleri
HPV enfeksiyonu
HIV enfeksiyonu
10'dan fazla seksüel partner
Anal alıcı olarak seksüel ilişkiye girmek
Kronik immünosüpresyon
Sigara içmek
Jinekolojik veya hematolojik malignite hikâyesi

### Human Papilloma Virüs

HPV ve özellikle de HPV16 ve HPV18 serviks kanserlerinin %100'ünden ve anal kanserlerin %88'den sorumludur<sup>(6,7)</sup>. Sadece heteroseksüel olmayan erkek anal kanserli hastaların %98'nin spesimeninde HPV pozitifliği olup, %73'ünde HPV16 tespit edilmiştir<sup>(8)</sup>. Anal kanserlerde HPV16 en sık izole edilen tip olsa da, HPV tiplerinden 6, 11 ve 31 %1.4-4.1 arası ve HPV18'de %3.4-7 arasında karşımıza çıkmaktadır<sup>(9,10)</sup>. HPV, küçük, zarfsız ve çift sarmallı bir DNA virüsü olup 100 farklı genotipinden en az 30 tanesinin seksüel olarak geçiş gösterdiği ve anogenital kanalın skuamöz epitel hücrelerini enfekte ettiği bilinmektedir<sup>(11)</sup>. HPV seksüel aktif genç popülasyonda oldukça sık olup, ciltten cilde, ciltten mukozaya temasın olduğu vajinal, anal ve oral seks yolları ile geçmektedir<sup>(12)</sup>. Semptomatik veya asemptomatik bireyler HPV'ü seksüel partnerlerine geçirebilmektedir<sup>(13)</sup>. Amerika Birleşik Devletlerinde seksüel aktif kadınların %50'den fazlasının hayatlarının bir döneminde 1 veya daha fazla HPV tipi ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir<sup>(14)</sup>. Heteroseksüel HIV(-) erişkin erkeklerde ise HPV prevalansının yaklaşık %50 olduğu gözlemlenmiştir<sup>(15)</sup>. Seksüel partnerlerin HPV enfeksiyon konkordansı %40-60 olup, ne kadar süreden beri birlikte oldukları, seksüel ilişki sıklıkları, prezervatif kullanımı ve yaşam boyunca kaç tane seksüel partnerlerinin oldukları gibi faktörlerden etkilenmektedir<sup>(16,17)</sup>. Heteroseksüel bir partnerden diğerine ortalama 6 aylık sürede geçiş 3.7 olgu/100kişi-ay şeklinde hesaplanmıştır<sup>(18)</sup>. Erkekler için 12 aylık periyotta yeni HPV enfeksiyonu kapma olasılığı 0.29-0.39 olup kadınlar için yapılan tahminlere benzerdir<sup>(19,20)</sup>.



HPV ile enfekte hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü kompleks bir süreçtir. HPV epitelyal transizyonel zondaki bazal hücreleri enfekte eder. Transizyonel zon proksimal olarak skuamo-kolumnar bileşke ve distal olarak dişli çizgiye uzanım gösterir. Bu alanda kolumnar epitelden skuamöz epitele ve skuamöz metaplaziye giden aktif bir dönüşüm süreci gerçekleşir. Anal epitele girişi ile HPV proliferen olan bazal hücreleri hedef alır. E6 ve E7 onkoproteinleri selüler proliferasyonu artırarak enfekte hücre ve enfeksiyöz virion sayısını artırır<sup>(21)</sup>. Günümüzde kabul gören düşük-riskli HPV tiplerinde E6 ve E7 onkoproteinlerinin düşük bağlanma kapasitesi nedeni ile maligniteye neden olmadığı, tersine bağlanma kapasitesi yüksek olanların yüksek-riskli HPV tipleri olup kuvvetle malignite gelişimine neden olduğudur<sup>(22, 23)</sup>.

HPV'nin birden fazla onkojenik tipi ile enfeksiyon erkek-erkeğe seks yapan HIV(-) bireylerde daha yüksek olasılıkla anal yüksek-dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon gelişimine neden olmaktadır<sup>(24)</sup>. HIV(+) hastalarda, HIV virolojik anlamda kontrol altında olsa bile HPV enfeksiyonu prevalansı çok daha yüksek olup benzer şekilde anal skuamöz intraepitelyal lezyon gelişme riski de yüksek olmaktadır<sup>(25, 26)</sup>. Kesitsel çalışmalarda, erkek-erkeğe seks yapan HIV(+) hastalarda HPV prevalansı %87-98 tespit edilmiş olup nerdeyse tümünde izlenmektedir<sup>(27-30)</sup>. Bu grup hastalarda özellikle de yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi aldıkları dönemde yapılan kohort çalışmalarda herhangi bir anal HPV ve onkojenik HPV enfeksiyonu insidansının 21.3 /100kişi-yıl ve 13.3 /100kişi-yıl olduğu izlenmiştir.

### **İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV)**

Anal kanseri olan kadınların %1 erkeklerin ise %28'inde HIV enfeksiyonu bulunmaktadır<sup>(31)</sup>. HIV enfeksiyonu olan bireylerdeki ölümlerin 1/3'ünden kanser sorumlu tutulmaktadır<sup>(32)</sup>. HIV ile bağlantılı olarak gelişen immünoşüpresyon onkojenik viral süreçlerin kontrolünde zafiyet böylece enfeksiyonla ilişkili olarak gelişen kanser riskinde de artışa neden olmaktadır. Bu hipotez Grulich ve ark.<sup>(33)</sup> yaptığı metanaliz ile desteklenmiştir. Metaanalizde, HIV enfeksiyonlu hastalar ve transplant alıcıları karşılaştırılmıştır.

Geçmişte, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi keşfedilmeden önce erkek-erkeğe seks yapan HIV(+) bireylerde anal kanser gelişme riskinin genel popülasyondaki erkeklerden 60 kat fazla olduğu tahmin edilmekteydi<sup>(34)</sup>. Ancak, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi ile erkek-erkeğe seks yapan HIV(+) bireylerde Epstein-Barr virüsüne bağlı malignensiler ve Kaposi sarko-

mu herpesvirus gelişme sıklığı azalmıştır. Ancak, HPV ilişkili anal kanser insidansında artış meydana gelmiştir. Fransa'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada, 82,000 HIV enfekte hastanın 2000-2010 yılları arasındaki takiplerinde meydana gelen 700 ölüm incelenmiş, çalışma periyodunun sonuna yaklaştıkça AIDS-ile ilişkilendirilmeyen kanserlerden ölümlerin %26'ya ulaştığı ve başlangıçtaki oranların 2 katına çıktığı tespit edilmiştir; %32 bronkopulmoner malignensiler, %17 hepatoselüler karsinomlar, %8 baş-boyun kanserleri ve %8 anal kanserler<sup>(35)</sup>. HIV-enfekte 34,189 ve HIV-enfekte olmayan 114,260 hastalık Kuzey Amerika'dan 13 kohort grubunun 1996-2007 yılları arasındaki takiplerini kapsayan çalışmada, her 100,000 kişide yıllık anal kanser gelişme insidansının HIV(+) kadınlarda 30, HIV(-) kadınlarda 0, erkek-erkeğe seks yapan HIV(+) 131, sadece HIV(+) erkeklerde 46 ve HIV(-) erkeklerde ise 2 olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar göstermektedir ki erkek-erkeğe seks yapan HIV(+) erkeklerde anal kanser gelişme riski normal popülasyona göre 80 kat fazladır.

İmmünyetmezlik anal kanser patolojisinde önemli rol oynamaktadır. Fransız HIV Kohort çalışmasında anal kanser riskinin CD4 hücre sayısının <200 hücre/mm<sup>3</sup> ve viral yükün >100.000 kopya/mL olması durumunda arttığı tespit edilmiştir. Yine yakınlarda yapılan HIV/AIDS Cancer Match çalışmasından (HIV popülasyonu ve kanser veri sistemi) elde edilen sonuçlara göre HIV(+) popülasyonda anal kanserin üçüncü en sık kanser olduğu görülmüştür. Bu hastaların %83'nün erkek-erkeğe seks yapan bireyler olup, %71'nin 5 yıl veya daha uzun süredir AIDS tanısı olduğu tespit edilmiştir<sup>(36)</sup>.

Efektif antiretroviral tedavi ile HIV enfekte bireylerin yaşam süreleri uzamıştır, ileri yaş grubunda HIV'li popülasyon oranında artış meydana gelecek ve bu ilerleyen yıllarda da devam edecektir. Yanık ve ark. Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanını kullanarak yaptıkları çalışmada, 65 yaş ve üzeri HIV enfekte hastalarda HIV ve kanser ilişkisi araştırılmış. Bu grup hastalarda anal kanser gelişimi riskinin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir<sup>(37)</sup>. Sonuçlar bu yaş grubunda kanser gelişimini önlemek adına taramanın önemini ortaya koyar tarzda olmuştur.

### **Kronik İmmünoşüpresyon**

Anal kanserlerin, gerek genetik gerek kazanılmış olsun immün sistemin baskılandığı ve/veya yetmezliği durumlarında daha yüksek oranlarda meydana geldiği gösterilmiştir. Örneğin renal transplant hastalarında anal kanal skuamöz hücreli karsinom gelişme riski 10-100 arttığı tespit edilmiştir<sup>(38, 39)</sup>. Risk artışına neden olan faktörlerden birisi bu hasta grubunda HPV enfeksiyonuna

yatkınlık olup yeni renal transplant hastalarında %23 ve eski renal transplant hastalarında ise %47 oranında HPV enfeksiyonunda artış meydana gelmektedir. Benzer şekilde kalp transplantasyonu yapılan hastalarda da anal kanal skuamöz hücreli karsinom gelişme riski 4 artmaktadır<sup>(40)</sup>.

İmmün sistemin baskılanmasına neden olan örneğin otoimmün hastalıklarda kronik steroid veya immüno-modulatorlerin kullanımının anal kanal skuamöz hücreli karsinom gelişme riskinde artış ile ilişkisi net ortaya konamamıştır, ancak persistan HPV enfeksiyonlarında artış olduğu izlenmiştir<sup>(41)</sup>.

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda HPV'ün tetiklediği servikal kanser gelişimi konusunda bazı deliller olmakla birlikte benzer durum anal kanser için gösterilememiştir<sup>(42, 43)</sup>.

### Sigara

Vaka-kontrol çalışmaları göstermiştir ki sigara anal kanser gelişimini anlamlı derecede arttırmaktadır. Tüketilen sigara sayısı ve rölatif risk artışı arasında direkt ilişki mevcuttur. Holly ve ark. yaptığı çalışmada 20-kutu-yıl sigara içen bireyde rölatif risk artışı 1.9 iken 50-kutu-yıl sigara içen bireyde rölatif risk artışı 5.2 olarak gelmiştir. Aktif sigara kullananlarda ise risk en yüksek olup kadınlar için rölatif risk 7.7 ve erkekler için 9.4 olarak tespit edilmiştir<sup>(44)</sup>.

## İNSİDANS ARTIŞI VE DEĞİŞEN DEMOGRAFİKLER

Surveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları (A Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER) veritabanı 1973-2009 yılları arası veriler incelendiğinde 1997'den sonra anal kanal skuamöz hücreli karsinom insidansında artış meydana geldiği görülmüştür<sup>(45)</sup>. İnsidanstaki artış, iki faktöre bağlanmıştır. Birincisi, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi ile HIV(+) bireylerin yaşam süresinde uzama ve buna bağlı olarak anal kanal skuamöz hücreli karsinom görülme riskinde artış; ikincisi ise riskli seksüel aktivitelerde artış ile HPV enfeksiyon riskinde artış şeklindedir<sup>(45)</sup>.

1997'den 2009'a kadar olan periyod içerisinde yıllık olarak anal kanser yüzdesinden meydana gelen değişiklik %7.2 olarak değerlendirilmiştir. Bu oran erkeklerde %9.5 ve kadınlarda %4.5 olarak ölçülmüş ve artış yönündeki oranlardaki bu değişiklik en sık <65 yaş erkeklerde izlenmiştir<sup>(45)</sup>. Yakın zamanda elde edilen veriler, anal kanserin en sık 35-49 yaş erkekler ve bunu takiben 50-64 yaş arasındaki erkeklerde görüldüğü kadınlarda ise >65 yaş en sık ve daha sonrasında da 50-64 yaş ara-

lığında kadınlarda izlendiği şeklinde olmuştur. Risk artışı etnik grup farklılıklarından, İspanik beyaz kadınlar haricinde çok fazla etkilenmemektedir<sup>(45)</sup>.

## İNSAN PAPIİLLOMA VİRÜSÜ AŞISI

Anal kanal skuamöz hücreli karsinom gelişiminde HPV'nin önemli nedenlerden biri olması HPV aşısına olan ilginin artmasına neden olmuştur. Günümüzde ulaşılabilir 3 farklı HPV aşısı bulunmaktadır (Tablo 3). Uygun hasta popülasyonuna verildiğinde, aşının, jinekolojik, anal ve baş-boyun kanserlerinde azalma sağlayacağı umut edilmektedir. Her ne kadar anal kanser oranlarında azalma üzerine etkisi ile ilgili veriler olmasa da etkili olacağı yönünde işaretler mevcuttur. Örneğin, ikili t aşı programına katılan kadınlarda anüsde HPV16 ve 18 tiplerinin tespit edilme riskinde %84 oranında azalma meydana geldiği görülmüştür<sup>(46)</sup>. Alt çalışma grubunda erkek-erkeğe seks yapan 604 bireye dördümlü aşı uygulanmış ve daha önce HPV(-) olan bireylerin %78'inde HPV'ne bağlı intraepiteyal neoplazi gelişiminin önlenildiği izlenmiştir<sup>(47)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri İmmünizasyon Komitesi tarafından önerilen kadınlarda dördümlü veya dokuzlu aşı ve ayrıca erkek-erkeğe seks yapan yüksek riskli grupta da aşı yapılması şeklindedir<sup>(48)</sup>.

Amerika Birleşik Devletlerinde aşının yeterince kullanılmaması endişe yaratmaktadır. 2012 yılı raporlarına göre genç kızların %54'ünde tek doz aşı ve sadece %33'ünde önerilen 3 doza aşının da uygulandığı tespit edilmiştir. Aşının yaygınlaşmasındaki sorun, aşılamanın yararıyla ilgili yetersiz bilgilendirme, aşının güvenilirliği konusundaki endişeler, ailelerin çocuklarını seksüel olarak aktif olmadıklarını düşünerek aşıya ihtiyaçlarının da olmayacağını düşünmeleri şeklinde özetlenebilir<sup>(49)</sup>. Ancak gelecek için ön görülen genç erişkinlerde HPV aşısının yaygınlaştırılmasının anal kanal skuamöz hücreli karsinom bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada en etkili ve en ucuz yöntem olduğudur<sup>(50)</sup>.

**Tablo 3: HPV aşıları, içerdikleri HPV tipleri ve uygulama**

Aşı	HPV Tipi	Uygulama aralıkları (ay)
Dördümlü aşı (Gardasil)	6, 11, 16, 18	0, 2 ve 6
Dokuzlu aşı (Gardasil 9)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	0, 2 ve 6
İkili aşı (Cervarix)	16, 18	0, 1, 6

## ÖZET

Anal kanser nadir görülen bir kanser olmakla birlikte son yıllarda genç erkeklerde daha sık görülür hale gelmiştir. Anal kanser nedenlerinden en önemlisi HPV enfeksiyonu, özellikle HPV 16 ve 18 subtipleri olup bu-

nun dışında HIV/HPV enfeksiyonu olan hastalarda büyük risk altındadırlar. Ayrıca yaşam tarzı ile ilgili olarak, fazla sayıda seksüel partneri olan ve anal alıcı olarak seksüel ilişkide bulunanlarda HPV enfeksiyon riski ve ilişkili olarak artmış anal kanser gelişmesi riski mevcuttur.

Non-seksüel risk faktörleri arasında ise kronik immünsüpresyon ve sigara kullanımı oldukça önemlidir. HPV aşısının ise etkinliği ile ilgili sonuçlar ancak gelecek yıllar içerisinde tespit edilebilir hale gelecektir.

## KAYNAKLAR

1. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol* 2008; 15 (5): 263–78.
2. Drake RL, Wayne Vogl A, Mitchell AWM. *Gray's anatomy for students*. 3rd ed., vol 5; 2014. pp. 463–4.
3. Shia J. An update on tumors of the anal canal. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134 (11): 1601–11.
4. Pineda CE, Welton ML. Management of anal squamous intraepithelial lesions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22 (2): 94–101.
5. 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 (19): 1350–8.
6. Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer* 2012; 131 (9): 1969–82.
7. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13 (6): 607–15.
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101 (2): 270–80.
9. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (4): 397–403.
10. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1): 57–81.
11. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Human papillomaviruses*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007; 90: 1–636.
12. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS* 2013; 24 (11): 843–51.
13. Barr E, Singhs HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine* 2008; 26 (49): 6244–57.
14. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40 (3): 187–93.
15. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (8): 2036–43.
16. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, et al. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology* 2010; 21 (1): 31–7.
17. Nyitray AG, Menezes L, Lu B, et al. Genital human papillomavirus (HPV) concordance in heterosexual couples. *J Infect Dis* 2012; 206 (2): 202–11.
18. Burchell AN, Coutle F, Tellier PP, et al. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis* 2011; 204 (11): 1723–9.
19. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009; 124 (6): 1251–7.
20. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 932–40.
21. Hamid NA, Brown C, Gaston K. The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66 (10): 1700–17.
22. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F55–70.
23. Klingelhutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology* 2012; 424 (2): 77–98.

24. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (12): 896–905.
25. Piketty C, Darragh TM, Heard I, et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (2): 96–9.
26. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, et al. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190 (9): 1685–91.
27. Darwich L, Can˘adas MP, Videla S, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV infected men. *Sex Transm Dis* 2013; 40 (8): 611–8.
28. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199 (7): 965–73.
29. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Jin F, et al. Anal human papillomavirus genotype diversity and co-infection in a community-based sample of homosexual men. *Sex Transm Infect* 2009; 85 (5): 330–5.
30. Hernandez AL, Efirid JT, Holly EA, et al. Incidence of and risk factors for typespecific anal human papillomavirus infection among HIV-positive MSM. *AIDS* 2014; 28 (9): 1341–9
31. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (20): 1591–8.
32. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIVinfected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): 633–9.
33. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis. *Lancet* 2007; 370 (9581): 59–67.
34. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1500–10.
35. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014; 28 (8): 1181–91.
36. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (4): dju503.
37. Yanik EL, Katki HA, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. *AIDS* 2016; 30: 1663–8.
38. Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 (1): 1–5.
39. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM, et al. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 1997; 75 (5): 722–8.
40. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3 (7): a015677.
41. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. *Dermatol Clin* 1991; 9 (2): 353–69.
42. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (38): 6167–71.
43. Frisch M, Olsen JH, Bautz A, et al. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331 (5): 300–2.
44. 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 (16): 973–7
45. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1569–75.
46. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (9): 862–70.
47. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364 (5): 401–11.

48. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63 (RR-05): 1–30.
49. Centers for Disease Cancer Prevention. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007–2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2013 – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62 (29): 591–5.
50. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (1): 37–48.



# ANAL BÖLGE TÜMÖRLERİNDE TANI VE EVRELEME

Dr. Süphan Ertürk

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

## **Özet:**

*Hastalarda ağrı, parlak kırmızı rektal kanama, kaşıntı, anal kitle, tenesmus ve fekal inkontinans görülebilir. Semptomların çoğu spesifik olmadığından, tanıda gecikmeye yol açabilir. Kesin histopatolojik tanı için biyopsi yapılır.*

*Klinik evrelendirmede, kasık palpasyonunu da içeren fizik muayene, tümörün biyopsisi, göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), karın ve pelvisin BT / manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ya da pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT kullanılabilir.*

*AJCC ve UICC müştereken, anal kanal kanserlerinin evrelemede tümör boyutu, komşu yapıların tümör tarafından invazyonu ve nodal / uzak metastazların varlığına dayanan TNM evreleme sistemini oluşturmuşlardır. 2017’de yayınlanan sekizinci ve son versiyonu 1 Ocak 2017’den itibaren kullanılmaya başlanmıştır.*

## **Summary:**

*Complaints are pain, red rectal bleeding, itching, tenesmus, lump and faecal incontinence. Delay in diagnosis is common, as many of these symptoms are non-specific. The tumor is biopsied for histological confirmation.*

*Clinical staging consists of physical examination including palpation of the groin, biopsy of the tumor, CT of the chest, CT / MRI of the abdomen and pelvis, and an integrated positron emission tomography (PET)-CT scan.*

*AJCC and UICC have established a tumor, node, metastasis (TNM) staging system for anal canal cancer. The current version is the eighth edition from January 1, 2018.*

## **Anal Bölge Anatomisi**

Sindirim sisteminin son kısmının dış ortama açıldığı yer olan anal bölge (*aniüs*), hem karmaşık anatomik, histolojik, fizyolojik yapısı ve anal kontinans üzerindeki rolü nedeniyle, hem de hemoroid, fissür, fistül gibi sık görülen peri-anal hastalıkların ve kolayca gözden kaçabilen çeşitli nadir patolojilerin görüldüğü bir yer olarak önem taşımaktadır. Bu nedenle, anal bölge anatomisinin iyi bilinmesi gerekir. Anal bölge, “anal kanal” ve “anal margin” olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur<sup>(1-7)</sup>. Anal bölge anatomisine ait detaylı bilgiler ilgili bölümlerde verildiği için, bu konuya değinilmeyecektir.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

## **Anal Bölge Tümörlerinde Tanı**

### **Belirti ve Bulgular:**

Anal bölge tümörleri, anal kanaldan veya peri-anal ciltten kaynaklanabilir. Benign, pre-malign ya da malign yapıda olabilirler. Anal bölge kaynaklı kanserler, tüm gastro-intestinal kanserlerin yaklaşık % 1-2’sini oluşturlar<sup>(5, 8, 9)</sup>.

Anal tümürlü hastaların bazıları yakınmasıdır. Bazı de mevcut yakınmalar, bu bölgede yer alan diğer selim peri-anal ya da pre-kanseröz hastalıklarla ilişkili olabilir. Özellikle HPV (Human Papilloma Virus) ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile ilişkili enfeksiyon-

lar, birden fazla partnerle cinsel ilişki, hem kadın hem de erkeklerde reseptif anal ilişki, immün supresyon (transplantlı hastaları, AIDS'li hastalar vb.), serviks, vulva, vagina ya da penis tümörü, kronik sigara içiciliği gibi "risk faktörlerine" sahip hastalarda, anal bölge tümörü açısından dikkatli olunmalıdır<sup>(10-12)</sup>.

Anal tümörlerde rastlanan yakınmalar genellikle non-spesifiktir. Yakınmalar hastaların yaklaşık % 70'inde selim peri-anal lezyonlara bağlanır ve bu da tanıda gecikmeye yol açabilir<sup>(13)</sup>. Anal bölge tümörlerinde görülen belirti ve bulgular, lokalizasyonuna bağlı olmak üzere, anal bölgede kanama, ağrı, basınç hissi, kızarıklık, kaşıntı, akıntı, şişlik, ülserasyon, pullanma, kabarıklık, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler, tenezm, dışkı çapında incelleme ya da anal inkontinans şeklinde karşımıza çıkabilir<sup>(7, 10, 13-15)</sup>.

Cerrahi tedavi uyguladığımız iki peri-anal yerleşimli Bowen ve iki Condyloma Acuminata olgumuza ait görüntüler Resim 1'de, literatürden alınan bir peri-anal yerleşimli skuamöz hücreli karsinom (SCC) olgusuna ait görüntü de Resim 2'de gösterilmiştir.



**Resim 1:** Peri-anal yerleşimli Bowen (A, B) ve Condyloma Acuminata (C, D) olgularımıza ait görüntüler (kişisel arşiv)



**Resim 2:** Peri-anal ciltte gelişen skuamöz hücreli karsinoma (SCC) ait görüntü (16 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Lezyonlar, bölgenin anatomik yapısı nedeniyle kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle, fizik muayene yapılırken bölgenin çok iyi ortaya konması gerekir. Peri-anal yerleşimli tümörlerin çoğu, inspeksiyon esnasında kolayca fark edilir. Anal kanal yerleşimli lezyonlarda ise, inspeksiyon çoğu zaman yeterli olmaz. Rektal tuşe (RT) ve endoskopik girişimlere gerek duyulur. RT, diğer peri-anal hastalıklarda olduğu gibi, fizik muayenenin vazgeçilmez unsurlarındandır. Bazen de lezyon, ingui-

nal lenfadenopati nedeniyle yapılan inceleme sırasında fark edilir. Bu nedenle, peri-anal tümör şüphesi olan olgularda, inguinal bölgenin lenfatikleri de gözden geçirilmelidir.

Anal kanal ve anal margin tümörlerinin tedavilerinde farklılıklar söz konusu olabileceğinden, lezyonların lokalizasyonunu doğru olarak belirlemek oldukça önemlidir.

Ayrıca, olguların %10-30'unda uzak metastazlar sap-  
tanabilir. Uzak metastazlar daha çok karaciğer ve akci-  
ğerde, daha nadir olarak da kemik ve sub-kutan dokula-  
rda görülür<sup>(13, 17)</sup>. Anal bölge tümörlerinde, uzak me-  
tastazlara ait belirti ve bulgular açısından da uyanık  
olunmalıdır.

Anal bölge tümörlerinin tanısında, anamnez ve fizik  
muayene bulgularının yanı sıra, ek tanısal çalışmalara  
da ihtiyaç vardır.

### Rektal Tuşe

RT, peri-anal hastalıkların, özellikle de anal kanal  
yerleşimli lezyonların değerlendirilmesinde en önemli  
fizik muayene yöntemlerinden biridir. Anal kanser riski  
taşıyan bireylerde, RT rutin olarak yapılmalıdır. Kadın-  
larda ise, ek olarak pelvik ve jinekolojik muayene de ih-  
mal edilmemelidir. RT sırasında lezyonun boyutu, loka-  
lizasyonu ve mobilitesi dikkatle değerlendirilmelidir.

### Endoskopi

RT esnasında şüpheli bulgular saptandığında, anos-  
kop ya da rigid prokto-sigmoidoskop ile anal kanal ve  
rektum lümeninin incelenmesi, tanı açısından zorunlu-  
dur. Endoskopik inceleme, şüpheli lezyonlardan biopsi  
alınmasına ve bazen tedaviye de olanak sağlar.

### Biopsi

Anal bölge tümörlerinin tanısında, anamnez, fizik  
muayene, endoskopik ve radyolojik görüntüleme yön-  
temlerinin kullanılması oldukça yardımcı olsa da, kesin  
tanı ancak biopsi ile konur. Tümörün büyüklüğü ve lo-  
kalizasyonuna bağlı olarak, eksizyonel, insizyonel ya da  
ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) gibi değişik biopsi  
yöntemleri uygulanabilir.

Biopsi materyali histo-patolojik olarak: a) normal; b)  
low-grade anal skuamöz intraepitelyal lezyon (L-SIL) =  
low-grade anal intraepitelyal neoplazi (AIN 1); c) high-  
grade anal skuamöz intraepitelyal lezyon (H-SIL) =  
high-grade anal intraepitelyal neoplazi (AIN 2/3) = Bo-  
wen; d) invazif kanser olarak rapor edilebilir<sup>(1, 10)</sup>.

Anal bölge tümörleri inguinal lenf nodlarına da me-  
tastaz yapabileceğinden, tümör yaygınlığını araştırmak  
açısından bazı merkezlerde inguinal sentinel lenf nodu  
bipsisi (SLNB) de uygulanmaktadır. Ancak SLNB yön-  
teminin etkinliği, anal bölge tümörlerinde henüz kanıt-

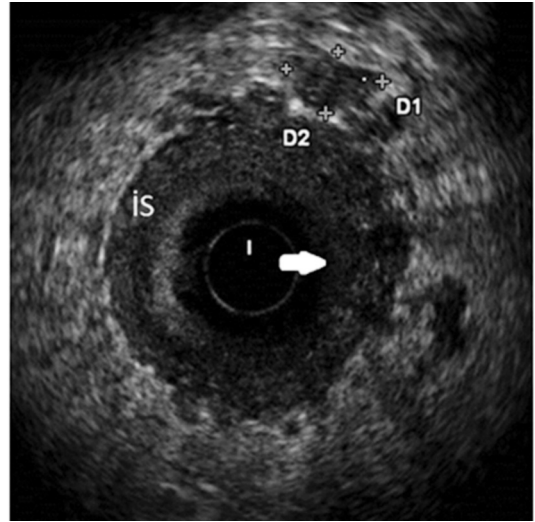
lanamamıştır<sup>(10, 13)</sup>. Özellikle T3-T4 tümörlerde, sentinel  
nodları atlayarak daha proksimaldeki lenf nodlarına me-  
tastazlar sık görülebileceğinden, bu tekniğe ihtiyatla  
yaklaşılmalıdır<sup>(9, 18)</sup>.

### Görüntüleme Yöntemleri

Hem tümör lokalizasyonu ve yayılımının gösterilme-  
si, hem de tedaviye cevabın, loko-regional nüks ve uzak  
metastazların değerlendirilmesi amacıyla X-ışınları,  
manyetik alanlar, ses dalgaları ya da radyoaktif mole-  
küller kullanılır. Bu yöntemlerin her birinin tanısal de-  
ğeri farklı olduğundan, lezyonun özelliğine bağlı olmak  
üzere, ayrı ayrı ya da birbirini tamamlayıcı olarak kul-  
lanılabilirler<sup>(2, 10, 13, 14)</sup>.

#### - Ultrasonografi (US)

Ses dalgaları kullanılarak yapılan bir incelemedir.  
Peri-anal yerleşimli lezyonlar için, US probu cilde uy-  
gulanır. Anal kanalda yerleşmiş lezyonlarda ise, US pro-  
bu trans-anal yolla anal kanal ve rektum lümenine yer-  
leştirilerek (ERUS: endo-rektal ultrasonografi) inceleme  
yapılır. ERUS, anal kanal tümörlerinde hem tümörün  
yerleşimi ve özellikleri, hem de yakın çevresine ait kom-  
şu organ tutulumu, sfinkter tutulumu ve loko-regional  
lenf nodu tutulumu açısından değerli bilgiler verir (Re-  
sim 3). Tümörün lokal yayılımını değerlendirmek açı-  
sından tanısal gücü MRI ile kıyaslanabilir düzeydedir,  
hatta küçük boyutlu yüzeysel tümörlerde MRI'ya göre da-  
ha üstündür. Ancak, pelvik ve inguinal lenf nodlarına  
yayılımı değerlendirmede yetersiz olduğundan, tam de-  
ğerlendirme için MRI eklenmesi gereklidir<sup>(9, 19)</sup>.



**Resim 3:** Anal kanalda yerleşmiş hipo-ekoik ve eksantrik ya-  
padaki infiltran tümöral kitlenin özellikle internal sfinkter sol  
yarmına yayılımının (beyaz ok) ve sol antero-lateral yerleşimli  
küçük bir lenfadenopatinin (D1-D2 arası) görünümü (Prof. Dr.  
İsmail MİHMANLI arşivi, 20 no'lu kaynaktan alınmıştır).

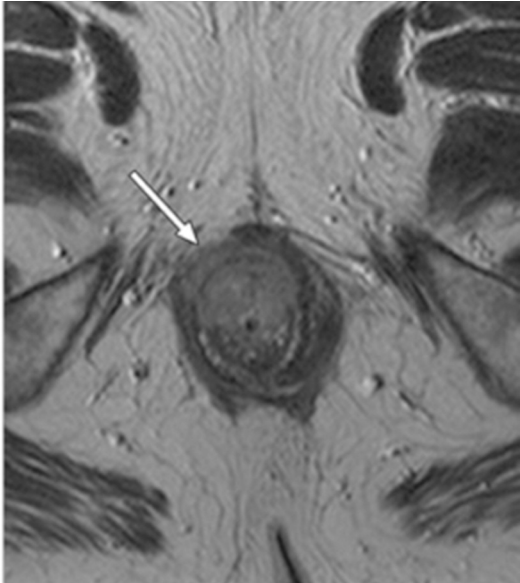


#### - Bilgisayarlı Tomografi, (BT)

Standart X-ışını kullanan cihazlarda elde edilen tek planlık görüntülerden farklı olarak, çok sayıda görüntü alınır. Görüntüler bilgisayar yazılımı ile üç boyutlu olarak birleştirilir ve kesitler halinde görüntüler elde edilir. Oral, ya da IV kontrast kullanıldığında daha detaylı görüntüler de alınabilir. Gerektiğinde, kesin tanı için BT rehberliğinde İİAB de yapılabilir<sup>(10,14)</sup>.

#### - Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

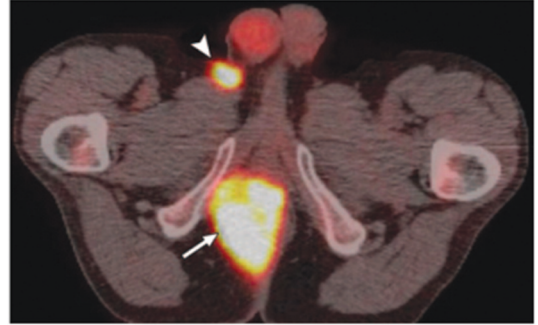
X-ışınları yerine, radyo dalgaları ve güçlü mıknatıslar (manyetik alan) kullanılır. Radyo dalgaları aracılığıyla gönderilen enerji, dokular ve tümörler tarafından emilir ve manyetik alanda farklı şekillerde (patern) geri salınır. Bu farklı salınım paternleri bilgisayar yazılımı ile görüntüye çevrilir. Teknik olarak BT'den daha uzun süren (yaklaşık yarım saat) ve çekim tekniği açısından daha konforsuz olan bir yöntemdir. Klastrofobik hastalarda sorun yaratabilir. İstenirse kontrastlı çekimler de yapılabilir. Anüs ve rektum tümörlerinde MRI, elde edilen çok planlı ve yüksek çözünürlüklü görüntüleri sayesinde, tümörün lokalizasyonu, boyutu, çevresel ve kranio-kaudal uzanımı, çevre yapılarına invazyonu ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, kemoradyoterapi sonrası cevabın değerlendirilmesinde de oldukça değerlidir. Standart "body-coil" tekniğinde, 5 mm kalınlıklı kesitler halinde, trans-aksial T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir. Ayrıca, "pelvik yüzeyel koil" tekniği kullanılarak, 3 mm kalınlıklı kesitler halinde, üç ortogonal planlı, daha yüksek çözünürlüklü ve T2 ağırlıklı kaliteli görüntüler de elde edilebilir (Resim 4). Nükslerin değerlendirilmesinde ise, "diffüzyon ağırlıklı" MRI tekniğinin önemi gittikçe artmaktadır<sup>(9, 21-23)</sup>.



**Resim 4:** Anal kanalında sağ antero-lateral yerleşimli, eksternal sfinkteri de tutmuş (beyaz ok) SCC'li bir olgunun MRI görüntüsü (9 no'lu kaynaktan alınmıştır).

#### - Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Düşük miktarda radyoaktivite içeren şeker (fluoro-deoxy-glucose<sup>(18)</sup> F-FDG) iv yolla verilir. Dokular, metabolik aktivitelere bağlı olarak radyoaktif şekeri değişik oranlarda absorbe ederler. Yaklaşık 1 saat içinde radyoaktif şeker tüm vücuda yayılır. Bir saat sonra, tüm vücut yarım saat boyunca PET tarayıcısı ile taranır ve elde edilen radyoaktivite sayımları bilgisayar programı ile görüntüye çevrilir. Tümörlerin metabolik aktivitesi genellikle sağlıklı dokulara oranla daha yüksek olduğundan, daha çok radyoaktif şekeri kullanır ve PET taramasında daha çok parlar. Elde edilen görüntüler hücrelerin metabolik aktiviteleriyle ilişkili olduğundan, BT ve MRI görüntüleri kadar detaylı anatomik bilgi vermese de, tümörün aktivitesi ve tüm vücuda yayılımı hakkında değerli bilgiler verir. PET ve BT görüntüleri birleştirilerek (PET-BT), hem tümör hem de lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı açısından daha detaylı bilgiler elde edilebilir (Resim 5). Günümüzde PET-BT, anal kanserlerin evrelemesinde ve tedavisinin belirlenmesinde daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Çünkü anal bölge tümörlerinin yaklaşık % 98'inin FDG tuttuğu belirtilmektedir<sup>(9, 24, 25)</sup>. Ayrıca BT ve MRI, boyutları <5 mm olan inguinal lenf nodlarının gösterilmesinde yeterli değildir<sup>(26)</sup>.



**Resim 5:** Anal kansere bağlı olarak anal kanalda ve sağ inguinal lenf nodlarında artmış FDG tutulumu gösteren bir olgunun aksiyal PET-BT görüntüsü (9 no'lu kaynaktan alınmıştır).

#### Anal Bölge Tümörlerinde Evreleme:

Anal bölge tümörlerinin loko-regional ve uzak yayılım düzeyinin belirlenmesi (evreleme, stage), hem uygun tedavinin seçiminde hem de hastalığın prognozunun tayininde önemlidir. Bu amaçla yapılan pre-operatif klinik evrelemede, dikkatli klinik muayene (anal bölge, inguinal lenf nodları) ve lezyondan alınacak biopsinin yanı sıra, toraks BT, ERUS, abdomino-pelvik BT/MRI, PET/PET-BT gibi tanı yöntemlerinin bir ya da birkaçı beraberce kullanılır. Kadın hastalarda, ek olarak jinekolojik muayene de mutlaka yapılmalıdır. Eğer hasta radyoterapi ya da kemoterapi almışsa, tedavinin değerlendirilmesi için 8 hafta sonra yeniden evreleme yapılır. Düşük evreli tümörlerin prognozu daha iyidir<sup>(7)</sup>.

Tanı esnasında olguların % 10 kadarında visceral metastaz saptanır. En sık rastlanan uzak metastaz bölgeleri akciğer ve karaciğerdir<sup>(13)</sup>. Radyolojik evrelemede MRI, loko-regional yayılımı belirlemek açısından temel görüntüleme yöntemidir. Gerekliğinde ERUS ile desteklenebilir. Uzak yayılımı değerlendirmek açısından ise BT ya da PET-BT kullanılır<sup>(9)</sup>.

Tümör boyutu (T) ve nodal metastaz (N) durumu, anal bölge kanserleri için en önemli prognostik faktörlerdir. Lenf nodu metastazı olasılığı da, tümör boyutu ve lokalizasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Anal kanal kanserlerinde nodal yayılım, peri-anal yerleşimli kanserlere göre daha sıktır<sup>(26)</sup>.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (IUC), anal kanalın skuamöz hücreli kanserlerinin (SCC) evrelemede TNM sistemini önermişlerdir. Peri-anal SCC, daha önceleri diğer bölgelerde görülen cilt kanserleri gibi evrelenmekte idi. Günümüzde ise, peri-anal yerleşimli SCC'ler ve anal kanal SCC'leri aynı sınıflama kullanılarak evrelenmektedir<sup>(8)</sup>.

TNM sisteminde, tümör boyutları ve komşu organlara invazyon düzeyi (T), lenf nodları (N) ve uzak organ (M) metastazları dikkate alınır. Anal kanal kanserlerinin TNM evrelemede güncel olarak kullanılan 7. versiyon (2010), Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir<sup>(27)</sup>.

TNM evrelemesi için en son yayınlanan 8. versiyon (2017), AJCC'nin önerisi ile Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1 Ocak 2018'de kullanılmaya başlanacaktır (Tablo 3 ve 4). UICC ise, 8. versiyonun ABD dışındaki ülkelerde 1 Ocak 2017'den itibaren kullanımına onay vermiştir. Bu son versiyonda bir önceki versiyona göre yapılan temel değişiklikler, peri-anal cilt kanserlerinin aynen anal kanal kanserleri gibi evrelenmesi ve tedavi edilmesi gerektiğinin belirtilmesidir. Ayrıca, 7. versiyonda yer alan N2 ve N3 grupları evrelemeden çıkarılmış ve yerine N1a, N1b ve N1c kategorileri tanımlanmış, evre grupları da bu kategorileri içerecek şekilde yeniden düzenlenmiştir<sup>(28)</sup>.

<b>PRİMER TÜMÖR (T)</b>
<b>Tx:</b> Primer tümör değerlendirilemez
<b>T0:</b> Primer tümör bulgusu yok
<b>Tis:</b> Karsinoma in situ (Bowen hastalığı, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), anal intraepithelial neoplasia II-III (AIN II-III))
<b>T1:</b> Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
<b>T2:</b> Tümörün en büyük çapı 2-5 cm arasında
<b>T3:</b> Tümörün en büyük çapı ≥ 5 cm
<b>T4:</b> Tümör boyutu ne olursa olsun, vagen, üretra, mesane gibi komşu organ(lar)a invazyon yapmış *
<b>REGIONAL LENF NODLARI (N)</b>
<b>Nx:</b> Regional lenf nodları değerlendirilemez
<b>N0:</b> Regional lenf nodu metastazı yok
<b>N1:</b> Peri-rektal lenf nod(lar)ında metastaz var
<b>N2:</b> Tek taraflı internal iliak ve/veya inguinal lenf nod(lar)ında metastaz var
<b>N3:</b> Peri-rektal ve inguinal lenf nodlarında ve/veya bilateral internal iliak ve/veya inguinal lenf nodlarında metastaz var
<b>UZAK METASTAZ (M)</b>
<b>M0:</b> Uzak metastaz yok
<b>M1:</b> Uzak metastaz var
Not: cTNM klinik sınıflama, pTNM ise patolojik sınıflamadır * Rektum duvarına, peri-rektal cilde, cilt-altı dokusuna ya da sfinter adelesine direkt invazyon T4 olarak sınıflandırılmaz

**Tablo 1:** Anal Kanser TNM Evrelemesi (AJCC Cancer Staging Manual, 7th Ed., 2010)

<b>EVRE</b>			
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>III A</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>III B</b>	T4	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>IV</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Tablo 2:** Anatomik Evre / Prognostik Gruplar

<b>PRİMER TÜMÖR (T)</b>
<b>Tx:</b> Primer tümör değerlendirilemez
<b>T0:</b> Primer tümör bulgusu yok
<b>Tis:</b> Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon (önceden Bowen hastalığı, karsinoma in-situ, anal intraepitelyal neoplazi II-III, yüksek grade anal intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılırdı)
<b>T1:</b> Tümör ≤ 2 cm
<b>T2:</b> Tümör > 2 cm fakat ≤ 5 cm
<b>T3:</b> Tümör > 5 cm
<b>T4:</b> Tümör boyutu ne olursa olsun, vagen, üretra, mesane gibi komşu organ(lar)a invazyon yapmış
<b>REGIONAL LENF NODLARI (N)</b>
<b>Nx:</b> Regional lenf nodları değerlendirilemez
<b>N0:</b> Regional lenf nodu metastazi yok
<b>N1:</b> İnguinal, mezorektal, internal iliak ya da eksternal iliak lenf nodlarına metastaz
N1a: İnguinal, mezorektal ya da internal iliak lenf nodlarına metastaz
N1b: Eksternal iliak lenf nodlarına metastaz
N1c: N1a lenf nodlarından herhangi biri ile birlikte eksternal iliak lenf nodlarına metastaz
<b>UZAK METASTAZ (M)</b>
<b>M0:</b> Uzak metastaz yok
<b>M1:</b> Uzak metastaz var
TNM: tümör, nod, metastaz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

**Tablo 3:** Anal Kanser TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed., 2017)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIIC
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

**Tablo 4:** Prognostik Evre Grupları

## KAYNAKLAR

1. Welton ML, Raju N. Anal Cancer. In: *The ASRC Manual of Colon and Rectal Surgery*. Beck DE et al (Eds.), 2nd Edit., Springer: New York, Heidelberg, Dordrecht, London. 2014, p: 371-394.
2. Nivatvongs S. Perianal and Anal Canal Neoplasms. In: *Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus*. Gordon PH, Nivatvongs S (Eds.), 2nd Edit., Informa Healthcare: New York, London. 2007, p: 316-326.
3. Neşşar G. Anal kanal anatomisi ve fizyolojisi (<http://guncel.tgv.org.tr/journal/27/pdf/300.pdf>)
4. Nelson H. Anus. In: *Sabiston Textbook of Surgery*. Townsend CM et al (Eds.), 19th Edit., Elsevier Saunders: Canada. 2012, p: 381-409.
5. Dunn KMB, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. Brunicaardi FC et al (Eds.), 10th Edit., Mc Graw Hill Education: New York, Chicago, Sydney, Toronto. 2015, p: 1175-1241.
6. Buğra D. Rektum ve Anal Bölgenin Cerrahi Anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special 2 Topics*. 2010, 3 (3): 1-7.
7. Allaix ME, Joseph NE, MD, Fichera A. Tumors of the Anal Canal. In: *Current Surgical Therapy*. Cameron LJ, Cameron AM (Eds.), 11th Edit., Saunders Elsevier: USA. 2014, p: 224-232.
8. Classification and epidemiology of anal cancer (<https://www.uptodate.com/contents/classification-and-epidemiology-of-anal-cancer>)
9. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM et al. Imaging of Anal Carcinoma. *AJR* 2012, 99 (W 335-344).
10. What is Anal Cancer? (<https://www.cancer.org/cancer/anal-cancer.html>)
11. Polefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immuno-deficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000, 27: 471-479.
12. Anal Cancer. (<http://my.clevelandclinic.org/health/articles/anal-cancer>)
13. Hyder SA, Cunningham C. Malignant Tumours of the Anal Canal and Margin. In: *Anorectal and Colonic Diseases*. Givel JC, Mortensen NJ, Roche B (Eds.), 3rd Edit., Springer. 2010, p: 361-372.

14. *Anal Cancer - Symptoms and Signs* (<http://www.cancer.net/cancer-types/anal-cancer/symptoms-and-signs>)
15. Corman ML. *Malignant Tumors of the Anal Canal*. In: *Colon and Rectal Surgery*. Corman ML (Ed.), 5th Edit., Lippincott Williams & Wilkins. 2005, p: 1064-1087.
16. [http://www2.med.umich.edu/umguidelines/images\\_gs/Squamous\\_cancer.jpg](http://www2.med.umich.edu/umguidelines/images_gs/Squamous_cancer.jpg)
17. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. *Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results experience, 1972–2000*. *Cancer* 2004, 101: 281–288.
18. de Jong JS, Beukema JC, van Dam GM et al. *Limited value of staging squamous cell carcinoma of the anal margin and canal using the sentinel lymph node procedure: a prospective study with long-term follow-up*. *Ann Surg Oncol* 2010, 17: 2656–2662.
19. Otto SD, Lee L, Buhr HJ et al. *Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging*. *J Gastrointest Surg* 2009, 13: 1292–1298.
20. Mihmanli I, Kantarcı F, Dogra VS. *Endoanorectal ultrasonography*. *Ultrasound Q* 2011, 27: 87-104.
21. Glynne-Jones R, Northover JMA, Cervantes A. *ES-MO Guidelines Working Group. Anal cancer: ES-MO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2010, 21(suppl 5): v87–v92.
22. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, et al. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: anal carcinoma*. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, 8: 106–120.
23. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, et al. *Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor*. *Am J Surg* 2003, 185: 328–332.
24. Grigsby PW. *FDG-PET/CT: new horizons in anal cancer*. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 33: 456–458.
25. Krengli M, Milia ME, Turri L, et al. *FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma*. *Radiat Oncol* 2010, 5: 10.
26. *Clinical features, staging, and treatment of anal cancer* (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-staging-and-treatment-of-anal-cancer>)
27. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York. 2010, p: 165.*
28. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. *Anus*. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago. 2017, p: 275.*



# ANAL KANAL VE MARJİN TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

Dr. Süha Göksel

Acıbadem Sağlık Grubu, Patoloji Laboratuvarı

## Özet:

*Anal kanal ve anal marjin kısa bir segmenti oluşturmakla birlikte, anatomik, embriyolojik ve histolojik karmaşıklığını yansıtan bir tümör çeşitliliğine sahiptir. Tümörün lokalizasyonunu ve morfolojik bulguları tanımlamak tartışmalı ve bazen çok güç olabilir. Anal kanalın nadir görülen tümörleri de klinik uygulamalarda ciddi bir tanınma güçlüğü oluşturur. Bu çok çeşitli tümör tiplerini tanımak doğru patolojik tanıyı ve optimal klinik yaklaşımı sağlayabilir.*

## Summary:

*Although the anal canal and anal margin are short in length, they can present a great variety of tumors, which reflects the anatomic, embryologic and histologic complexities of those structures. Tumor localization and the interpretation of morphologic findings are both controversial and, sometimes, very difficult. Uncommon neoplasms of the anal canal are also associated with significant diagnostic dilemma in clinical practice. Recognition of such diverse tumor entities may allow accurate pathologic diagnosis and most optimal clinical management.*

Anal kanal ve anal marjin barsak kanalının son kısmında kısa bir bölge olmasına rağmen hem kolumnar mukozadan (kolorektal mucoza) hem de skuamöz mukozadan gelişen tümörleri ve deri tümörlerini içeren bir çeşitliliğe sahiptir. Epitelyal tümörlere ek olarak malign melanom, çeşitli yumuşak doku tümörleri ve lenfomalarla bu çeşitlilik artar.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 sınıflamasında anal kanal, anal marjin ve perianal bölge tümörleri "Anal Kanal Tümörleri" başlığı altında hem lokalizasyon hem de histolojik tipler açısından sadeleştirilerek sınıflandırılmıştır (Tablo 1)<sup>(1)</sup>. Bu sadelik anal kanal tümörlerinde lokalizasyon tanımını kolaylaştırıp, aynı tip tümörlerin tedavi ve takip yaklaşımlarında bir bütünlük oluştursa da özellikle skuamöz karsinomlarda var olan histolojik çeşitliliğin göz ardı edilmesi histopatolojik spesifik tanıda zorluğa yol açabilmektedir; bu gerçekliği hem literatürde<sup>(2)</sup> hem de günlük patoloji pratiğinde görmek mümkündür.

Diğer organlarda olduğu gibi anal kanal ve marjin tümörleri içinde de epitelyal olanlar daha sık görülmektedir. O nedenle aşağıda sırasıyla skuamöz epitel tümör-

## Epitelyal tümörler

### Premalign lezyonlar

Anal intraepitelyal neoplazi (displazi), low grade

Anal intraepitelyal neoplazi (displazi), high grade

### Bowen hastalığı

Perianal skuamöz intraepitelyal neoplazi

### Paget hastalığı

### Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

Verrüköz karsinom

İndiferansiye karsinom

Adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Nöroendokrin neoplaziler

Nöroendokrin tümör (NET)

NET G1 (karsinoid)

NET G2

Nöroendokrin karsinom

Büyük hücreli NEC

Küçük hücreli NEC

Mikst adenonöroendokrin karsinom

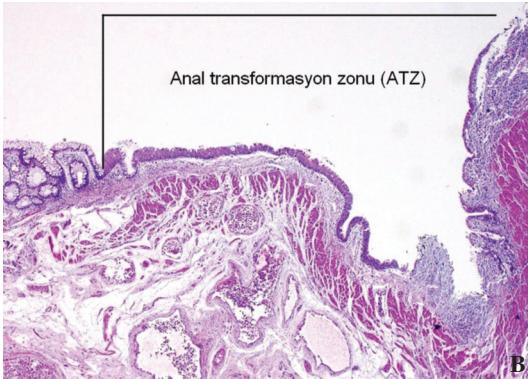
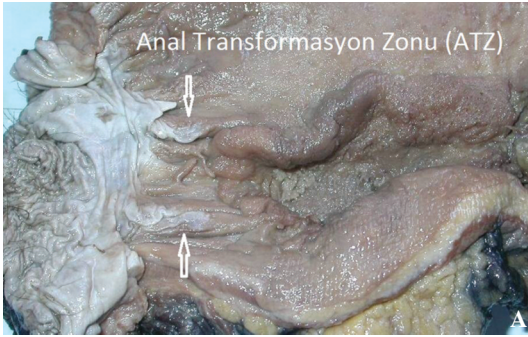
## Mezenkimal tümörler

## Sekonder tümörler

leri, glandüler epitel tümörleri ve anal tümörlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturan malign melanomdan bahsedilecektir; bu tümörler ile ayırıcı tanı içine giren tümör benzeri lezyonlara da değinilecektir.

### Skumöz Hücreli Tümörler:

Anal bölge tümörleri içinde en sık gördüğümüz, HPV infeksiyonu ile sıkı ilişkisi bulunan skumöz epitel tümörleridir. Gerçekten de anal kanal ve marjin kanserlerinde risk faktörleri sindirim kanalı kanserlerinin risk faktörlerinden ziyade genital bölge kanserlerinin risk faktörleri ile örtüşmektedir. Kadınlarda ve homoseksüel aktivitesi olan erkeklerde daha sık görülen anal skumöz neoplazilerde, HPV infeksiyonu, yaşam dilimi içindeki seks partneri sayısı, genital wart, sigara, HIV infeksiyonu başlıca risk faktörleridir<sup>(1,3,4,5)</sup>. Anal kanalda dentate (pektinate) line kolorektal glandüler mukoza ile skumöz mukozanın geçiş bölgesidir. Kolorektal mukozada skumöz metaplazi olabilir ve "anal transformasyon zonu (ATZ)" olarak adlandırılır<sup>(5)</sup>. Transformasyon zonu dentate line'dan proksimale doğru 0-12 mm. arasında uzayabilir ve histolojik olarak ürettelyal epitele de benzeyen, bazen yüzeyde kolumnar müsün üreten epitel tabanda skumöz yapının iyi seçildiği bir morfoloji gösterir (Resim 1). Transformasyon zonu HPV infeksiyonuna hassas olan bölgedir<sup>(5,6)</sup>. HPV tip 16 ve tip 18'in



Resim 1: Anal kanal transformasyon zonu (ATZ) makroskopik (a) ve mikroskopik görünümü (b).

malign lezyonlar ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. HPV infeksiyonu ilişkili karsinogenezde hücrel immunité de önemli bir rol oynamaktadır. Hücrel immunitenin baskılandığı HIV pozitif hastalarda ve renal transplantasyonlu hastalarda anal kanser oranının arttığı ve daha genç yaşlarda gelişebildiği gözlemlenmiştir<sup>(6)</sup>.

Anal kanalda skumöz karsinom gelişiminde sırasıyla düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinom ardıllığı vardır. Yüksek dereceli displaziden invaziv karsinoma geçiş oranının gerçek sıklığı bilinmese de, yaklaşık 20 yıllık bir takipte bu oranın %5 civarında olduğu bildirilmektedir. Ancak eğer hasta tedavi edilmemişse yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplaziden skumöz hücreli karsinoma ilerleme oranı %11 olduğu, yaygın hastalığı olan ve immunsupresif kişilerde bu oranın %50'nin üzerine çıktığı; hastalık vólümü ne olursa olsun tedavi edilmiş kişilerde ise malign progresyon oranının %0,4'lere düştüğü bildirilmektedir<sup>(7)</sup>.

Tam da bu nedenle anal kanal ve marjin tümörlerinin patolojisine yaklaşırken prekürsör lezyonları iyi tanımak, doğru raporlamak ve bu lezyonların yönetimini iyi bilmek invaziv malignitelerin önlenmesinde büyük önem kazanır.

WHO sınıflaması da temel alınarak, genel patoloji yaklaşımı içinde bakıldığında, anal bölgenin skumöz hücreli tümörleri kondiloma akuminatum, flat skumöz displaziler ve invaziv skumöz hücreli karsinom olarak tanımlanabilir<sup>(1,2)</sup>.

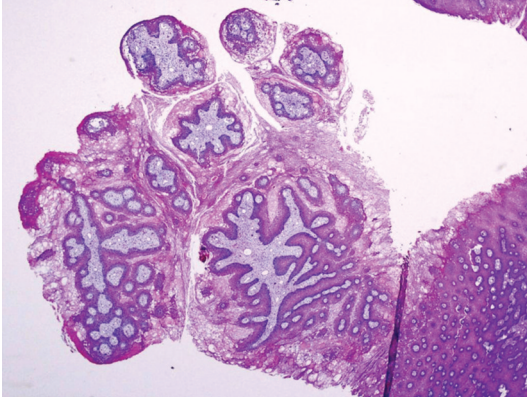
Hem prekanseröz lezyonlar ve intraepitelyal neoplaziler hem de invaziv skumöz hücreli karsinomlar diğer organ ve deri skumöz epitel lezyonları ile eşdeğer özellikler taşır.

### Kondiloma Akuminatum (Anal wart):

Genellikle düşük riskli HPV tipleri ile ilişkisi vardır (6, 11 gibi), daha az sıklıkla yüksek riskli HPV (16 gibi) ile ilişkisi olabilir, HPV tipini saptamanın kondilom yönetimindeki anlamı belirsizdir.

Makroskopik olarak birkaç milimetreden çok büyük boyutlara kadar rastlanabilir; düz, hafif kabarık ya da büyük egzofitik kitleler şeklinde olabilir.

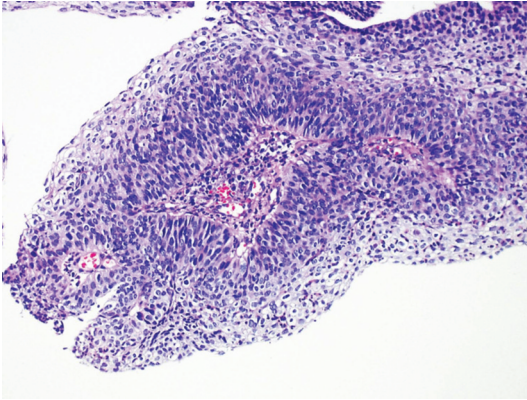
Mikroskopik olarak, skumöz epitelde akantoz, papillomatoz, yüzeyel koilositoz ile karakterizedir. Hiperkeratoz lezyondan lezyona değişen oranlarda, hatta aynı lezyonda alandan alana değişen oranlarda ve genellikle parakeratoz tipinde görülür. Skumöz epitelin granüler tabakasında fokal belirginleşme olabilir (Resim 2).



Resim 2: Kondiloma akuminatum. (H&Ex4).

Skuamöz epitelde maturasyon düzenlidir. Eğer lezyonda inflamasyon yoksa mitoz genellikle epitelin bazalinde sınırlı kalır. Diskeratoz görülebilir.

Displazi genellikle düşük derecedir; kondiloma akuminatumda yüksek dereceli displazi çok nadirdir (Resim 3) ve lezyon tanı aldığında çok nadiren invaziv karsinomun eşlik ettiği görülür.



Resim 3: Kondiloma akuminatumda yüksek dereceli displazi (H&Ex40).

#### Anal Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi (Displazi):

Geçmişten günümüze displazi ve dereceleri için düşük – orta – yüksek dereceli displazi; düşük dereceli (low grade) skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli (high grade) intraepitelyal lezyon (HGSIL); anal intraepitelyal lezyon (AIL) grade I, grade II, grade III; anal intraepitelyal neoplazi (AIN) grade I, grade II ve grade III veya Anal kanal için “Anal skuamöz intraepitelyal neoplazi (ASIN)”, perianal bölge için “Perianal skuamöz intraepitelyal neoplazi (PSIN)” terimleri gibi çok çeşitli terimler kullanılmıştır. WHO sınıflaması bu karmaşayı sadeleştirerek skuamöz displazileri Pre-malign lezyonlar başlığı altında toplamıştır<sup>(1)</sup>.

- Anal intraepitelyal neoplazi (displazi) low grade

- Anal intraepitelyal neoplazi (displazi) high grade
- Perianal skuamöz intraepitelyal neoplazi (Bowen hastalığı)

PSIN Bowen hastalığı için kullanılan yeni terimdir<sup>(1)</sup>. Bu sınıflamada Paget hastalığı da glandüler epitelin skuamöz epitel içindeki yayılımı ile karakterize intraepitelyal bir neoplazi olarak premalign lezyonlar grubu içinde yerini almıştır.

Anal kanal ve anal verge bölgesinde intraepitelyal neoplazi histopatolojik tanısı kurgulanırken aşağıda sıralanan soruların yanıtları aranır, bu sorular aynı zamanda bu bölge tümörlerinde histopatolojik tanı güçlüğü oluşturan durumları da işaret eder.

i: İntraepitelyal neoplazi var mı – yok mu?

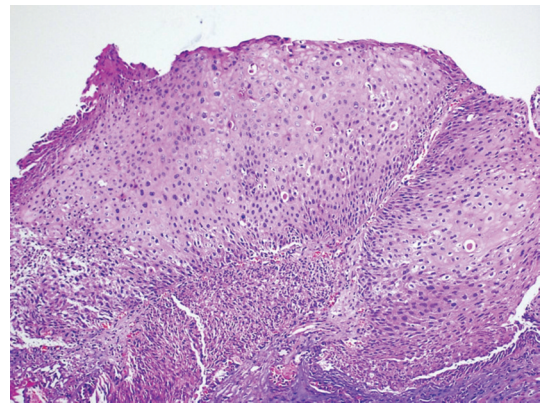
ii: İntraepitelyal neoplazi var, ancak düşük dereceli mi – yüksek dereceli mi?

iii: Bir skuamöz neoplazi var, ancak bu intraepitelyal mi – invaziv mi?

iiii: Bir intraepitelyal neoplazi var, ancak bu skuamöz mü? glandüler mi (Paget hastalığı açısından)? Yoksa bir başka malignitenin intraepitelyal yayılımı mı (malign melanom veya adenokarsinom yayılımı gibi)?

İntraepitelyal neoplazi tanısında esas dayanak, H&E kesitlerde izlenen morfolojik bulgulardır. Skuamöz intraepitelyal neoplazilerde epitelde tabakalanma ve nükleer polarite kaybı, nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi, epitel yüzeyine ulaşan mitozlar ile birlikte mitotik aktivite artışı başlıca bulgulardır. Epitel yüzeyinde keratinizasyon olabilir veya olmayabilir, koilositotik değişiklikler bulgulara eşlik edebilir.

- Düşük dereceli anal intraepitelyal neoplazinin (displazi) mikroskopik özellikleri (Resim 4):

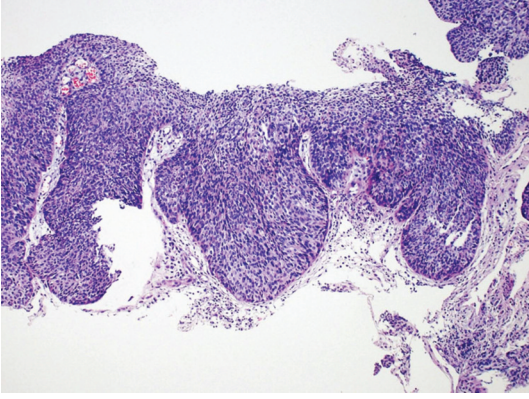


Resim 4: Düşük dereceli anal intraepitelyal neoplazinin (displazi) (H&Ex20).

Koilositoz genellikle yüzeyledir. Maturasyon düzenlidir. Çekirdek / sitoplazma oranı 1:1'den düşüktür. İn-

flamasyon yok ise mitotik figürler bazal tabakada sınırlıdır. Atipik mitoz görülmez. Diskeratoz olabilir.

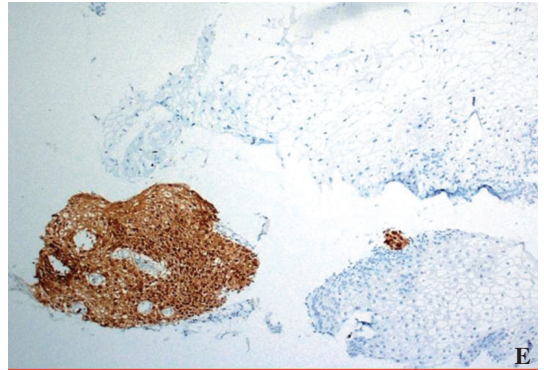
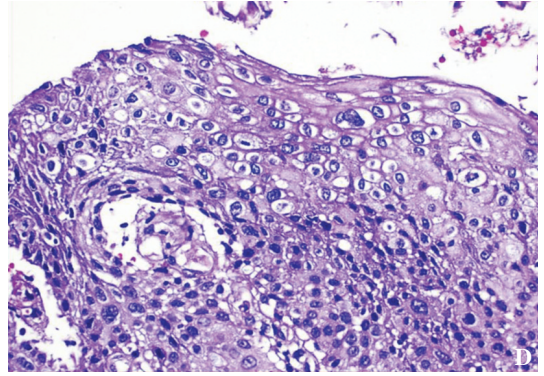
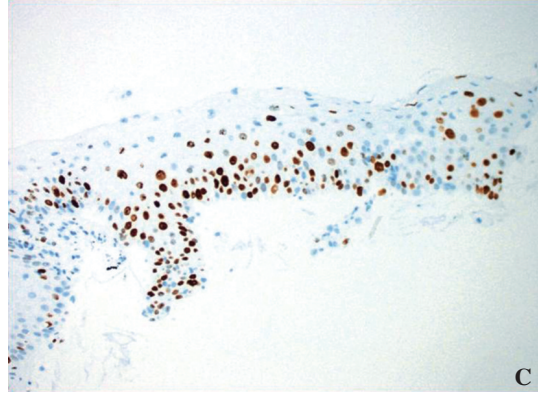
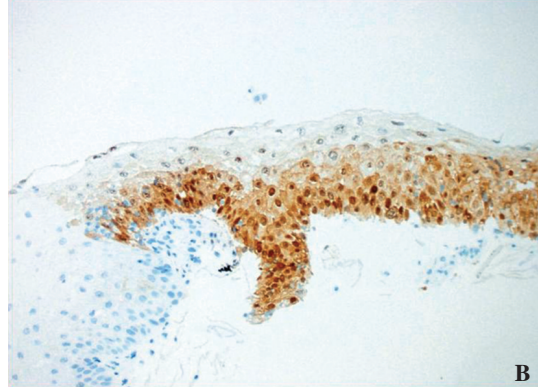
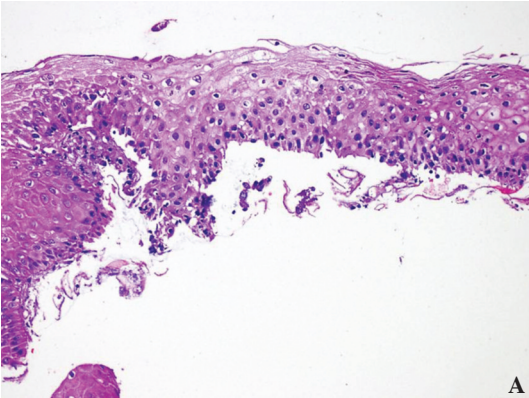
- Yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazinin (displazi) mikroskopik özellikleri (Resim 5):



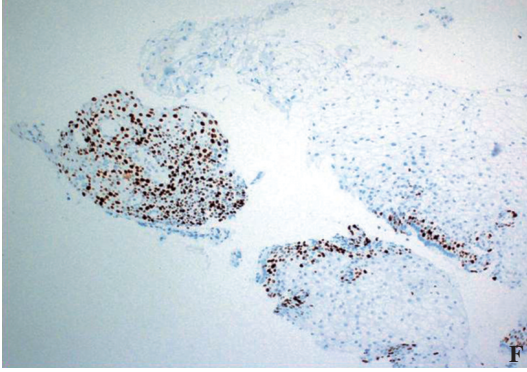
Resim 5: Yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazinin (displazi) (H&Ex20).

Bu terim üçlü sınıflamalardaki orta ve ağır displaziyi kapsar. Skuamöz epitel kalınlığı içinde atipi tam kat görülür. Maturasyon bozulmuştur. Çekirdek/sitoplazma oranı 1:1'den büyüktür. Mitotik figürler epitelin üst seviyelere ulaşır. Atipik mitoz görülebilir.

Intraepitelyal neoplazinin düşük dereceli ya da yüksek dereceli olup olmadığını belirlemek, hatta epiteldeki reaktif atipi ile intraepitelyal neoplaziyi ayırt etmek için morfolojik özelliklerin yanı sıra p16 (CDKN2A) ekspresyonunun ve Ki-67 indeksinin yardımcı olduğu bilinmektedir. Skuamöz epitelin reaktif atipisinde p16 ile yamasal ve zayıf bir boyanma görülürken, intraepitelyal neoplazilerde bant biçiminde ve kuvvetli bir boyanma olur. High grade intraepitelyal neoplazide p16 ile displastik hücrelerde diffuz bir boyanma izlenmektedir. Ki67 ile pozitif olan hücreler de skuamöz epitelin ortasına veya yüzeyine ulaşır (Resim 6). Ancak anal bölge







Resim 6: Düşük dereceli anal intraepitelyal neoplazi (H&Ex20) (a), p16 ekspresyonu (İHKx20) (b), Ki-67 ekspresyonu (İHKx20) (c); Yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazi (d) (H&Ex20), p16 ekspresyonu (İHKx20) (e), Ki-67 ekspresyonu (İHKx20)(f).

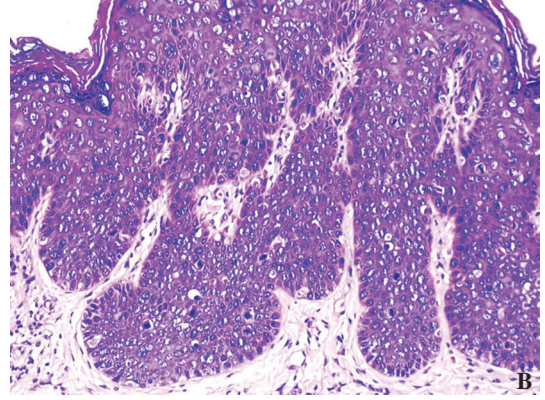
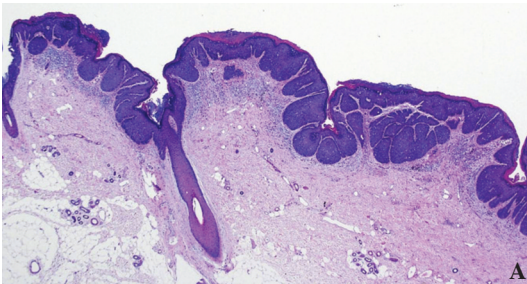
lezyonlarında, yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkili düşük dereceli intraepitelyal neoplazilerde de p16 ekspresyonu görüldüğü için, p16 ekspresyon durumunu, yüksek dereceli-düşük dereceli ayırımından çok, displazi var – displazi yok ayırımı için kullanılmasını önerenler de vardır<sup>(4)</sup>.

### Bowen Hastalığı

#### (Perianal Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi – PSIN):

Derinin in-situ skuamöz hücreli karsinomudur. Vücudun her yerinde görülebileceği gibi perianal bölgede de görülür. Genellikle kırmızı tonlarında, soliter, plak veya leke tarzında karşımıza çıkar. Mikroskopik olarak in-situ skuamöz hücreli karsinomun genel özelliklerini yansıtır (Resim 7).

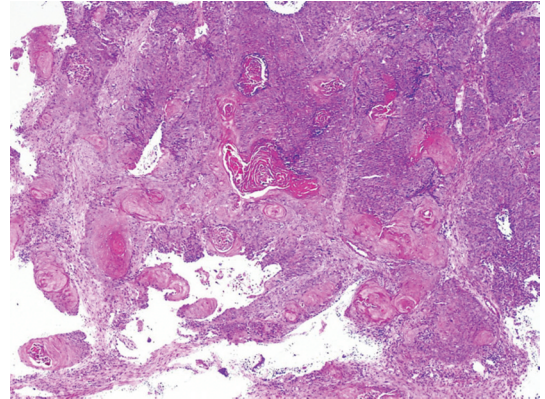
Ayırıcı tanıda öncelik Bowenoid papülozis'tir. Bowen hastalığı ile Bowenoid papülozis histolojik olarak ayırd edilemez, her iki lezyon da HPV16 ile ilişkilidir. Ayırıcı tanı ancak klinik olarak yapılır. Bowen hastalığı genellikle soliter olup, spontan regresyon göstermez, invaziv skuamöz hücreli karsinoma ilerlemesi sıktır; Bowenoid papülozis ise multipl küçük (2-10 mm.) plaklar, papüller ile ortaya çıkar. Yeni lezyonlar oluşurken eski lezyonlar kendiliğinden geriler. İnvaziv karsinom gelişimi çok nadirdir, ancak HIV hastalarında karsinom gelişme sıklığı artar.



Resim 7: Perianal Bowen hastalığı (a: H&Ex4; b:H&Ex40).

### İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinom:

Anal bölgedeki invaziv skuamöz hücreli karsinomlar “anal kanal SHK” ve “perianal SHK” olarak ayrı incelese de, her vakada ikisi arasında ayırım yapılamayabilir. Anal bölge SHK'larında farklı histolojik paternler görmek mümkündür, bazı tümörlerde birkaç patern bir arada görülebilir (Resim 8).

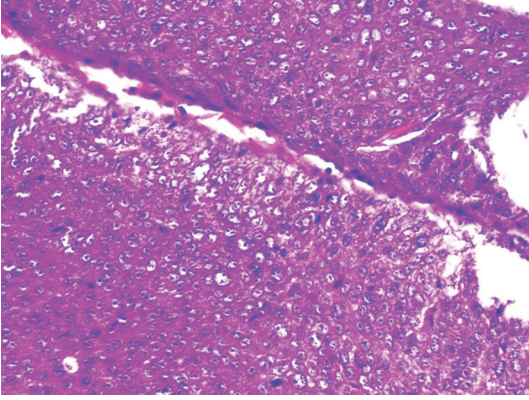


Resim 8: İnvaziv skuamöz hücreli karsinom (H&Ex10).

### Önceki WHO sınıflamalarında

- Büyük hücreli keratinize SHK
- Büyük hücreli non-keratinize SHK
- Bazoloid – Kloakojenik tip SHK
- Müsinöz mikrokistik SHK

gibi farklı terimler ile anılan bu paternler prognostik farklılık göstermedikleri öne sürülerek 2010 sınıflamasında tek bir başlık altına alınmıştır. Anal transiyonel zondan çıktığı da öne sürülen “kloakojenik karsinom, transiyonel karsinom, bazoloid karsinom” olarak da isimlendirilmiş olan patern, derinin bazal hücreli karsinomuna benzeyen periferik palizadlanma yapan, keratinizasyonun genellikle görülmediği, relatif olarak uniform, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bu paternde trabeküler yapılanma sık görülür (Resim 9).



Resim 9: Bazaloid skuamöz hücreli karsinom (H&Ex40).

“Müsinöz mikrokistli skuamöz hücreli karsinom” olarak tanımlanan, alsiyan blue pozitif müsin içeren lümen veya kistlerin olduğu histolojik alt tipin prognostik olarak da farklılık gösterdiği ve kötü gidişli olduğu vurgulansa da<sup>(4)</sup> WHO sınıflamasında ayrı bir tip olarak tanımlanmamıştır<sup>(1)</sup>.

Verrüköz karsinom (dev malign kondilom veya Buschke-Löwenstein tümörü): Morfolojik olarak klasik kondilom ile çok benzerlik göstermekle birlikte hem egzofitik hem de endofitik büyüme gösterir. Metastaz yapmaksızın lokal destrüktif davranışı vardır. Bu lezyonlarda metastaz saptanır ise klasik SHK tanısı verilir.

Lezyondan alınmış olan biyopsilerde tanı kondilom yönünde yanıltıcı olabilir; kitlesel lezyonun tamamının çıktığı eksizyon materyalinde tanı konulabilir. Bu lezyonlarda diğer bölgelerdeki eşdeğerlerinde olduğu gibi, klinikopatolojik işbirliği tam kurulamaz ise, tekrarlanan sayısız biyopsiler ile kondilom tanısı verilebilir. Endofitik büyümenin klinikçe iyi gösteriliyor olması, biyopsi materyalinde de patolojik tanıyı kolaylaştırır.

### Adenokarsinom ve Paget Hastalığı:

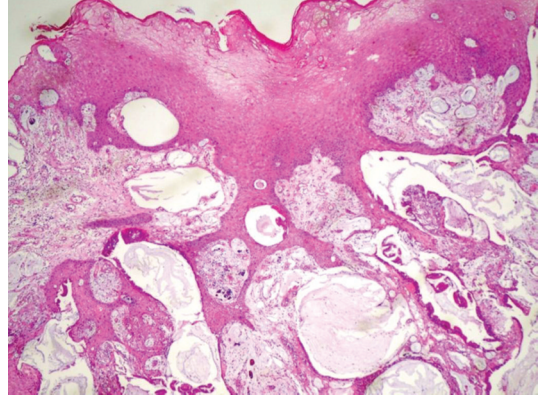
Adenokarsinom, tüm anal kanal tümörlerinin %3-9'unu oluşturur<sup>(3)</sup>.

WHO sınıflamasında adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve Paget hastalığı olarak görülebilecek glandüler epitel maligniteleri,

- . Anal mukoza adenokarsinomu
- . Ekstramukozal (perianal) adenokarsinom
- Anorektal fistül içinde adenokarsinom
- Anal glandların adenokarsinomu olarak ayrı tanımlanmaktadır<sup>(1)</sup>.

Anal mukoza adenokarsinomu ile distal rektum adenokarsinomunu histopatolojik olarak ayırmak olanaksızdır. Kolorektal adenokarsinomlarının tipik özelliklerini taşır<sup>(2)</sup>.

Perianal adenokarsinomlardan, anorektal fistül içinde gelişen adenokarsinomlar genellikle müsinöz adenokarsinom tipindedir (Resim 10). Çok nadir görülen bu tümörler kronik fistüllerde, Crohn hastalığında gelişebilir. Kolorektal glandüler mukoza ve muskularis mukozanın genellikle korunmuş olduğu izlenir; bu yönüyle konjenital duplikasyonlarda gelişen adenokarsinomlar ile benzerlik gösterir<sup>(2)</sup>.



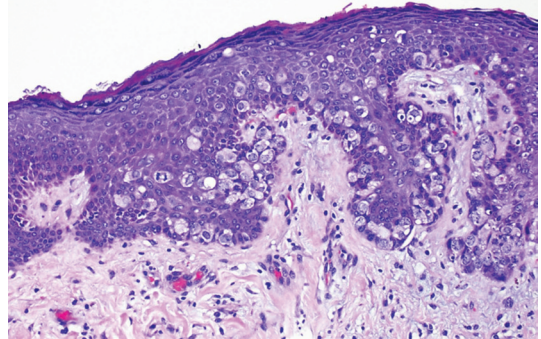
Resim 10: Kronik fistül bölgesinde gelişmiş müsinöz adenokarsinom (H&Ex10).

Literatürde çok az sayıda hasta ile tanımlanmış olan anal gland adenokarsinomunda, anal gland epitelini ile tümör arasındaki devamlılık ve adenokarsinomun keratin 7 ekspresyonu dayanak gösterilmektedir. Pagetoid yayılımın da tanımlandığı vakalar vardır<sup>(2)</sup>.

### Paget hastalığı:

Anogenital bölge ektramammarian Paget hastalığının görüldüğü, apokrin glandların yoğun olduğu bölgelerden birisidir.

Histopatolojik olarak intraepitelyal Paget hücreleri ile karakterizedir (Resim 11). Paget hücreleri geniş soluk sitoplazmalı, iri çekirdekli atipik hücreler olup, skuamöz epitelin bazalinde ya da tüm epitel yüksekliğini oblitere etmiş biçimde görülebilir. Bazı vakalarda Paget hücreleri tipik taşlı yüzük hücresi görünümünde olur.



Resim 11: Anal Paget hastalığı (H&Ex40).

Literatürde Paget hastalığının primer ve sekonder olarak sınıflandığı<sup>(4)</sup> veya iki antite biçiminde tanımlandığı<sup>(2)</sup> görülmektedir.

Sekonder Paget hastalığı olarak da tanımlanan vakaların bir grubunda (%50'sinde, bazı serilerde %80 olarak bildirilmektedir), hastalığa senkron veya metakron eşlik eden bir kolorektal adenokarsinom mevcuttur. Bu tip vakalarda Paget hücreleri genellikle taşlı yüzük hücre morfolojisindedir. Bu nedenle, anal bölgede Paget hastalığı saptanan vakalarda kolorektal bölgenin muhakkak araştırılması gerekir. Primer Paget hastalığı olarak tanımlanan diğer grupta eşlik eden bir kolorektal adenokarsinom yoktur ve bu tipin gerçek epidermotropik apokrin neoplazi olduğu vurgulanmaktadır<sup>(2)</sup>, bu tipde ise vakaların %44'ünde invaziv komponent mevcuttur.

Primer Paget hastalığında (klasik tip olarak da adlandırılmaktadır), Paget hücrelerinin CK7 pozitif, GCDFP-15 (gross cystic-disease fluid protein – 15) pozitif, CK20 negatif olduğu; diğer grubun ise CK7 pozitif, CK20 pozitif, GCDFP-15 negatif olduğu bildirilmektedir<sup>(2,4)</sup>.

Rektal adenokarsinoma eşlik eden tipin prognozu daha kötüdür. Primer (klasik tip) ise iyi bir eksizyon ile tam kür sağlayabilir, lokal nüksler olabilir ve bunlar da reeksizyon ile takip edilebilir; ancak invaziv komponent varlığı hastalığın metastatik potansiyelini ortaya koyar ve metastazların ortaya çıkması hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler.

Tedavisi geniş lokal eksizyon olduğu için, preoperatif haritalama yöntemi ile biyopsi alarak tümörün bulunduğu alanın ve sınırlarının önceden tesbit edilmesi önerilmektedir<sup>(3)</sup>.

### **Malign Melanom:**

Anal bölge, malign melanomun sindirim kanalında en sık görüldüğü yer olmakla birlikte; malign melanom lokalizasyonları içinde nadir bir lokalizasyondur. Bu bölgedeki malign melanomlar anorektal malign tümörlerin %2-4'ünü, malign melanomların ise %0,6-1,6'sını oluşturur.

Makroskopik olarak polipoid (Resim 12), ülseröz (Resim 13) veya infiltratif lezyonlar oluşturur. Özellikle anal kanal bölgesinde polipoid gelişen malign melanomlar, bu bölgenin diğer polipleri ile karışabilir ve patoloğun karşısına bir polipektomi materyali olarak gelebilir (Resim 14).



Resim 12: Anal kanalda polipoid biçimde malign melanom.



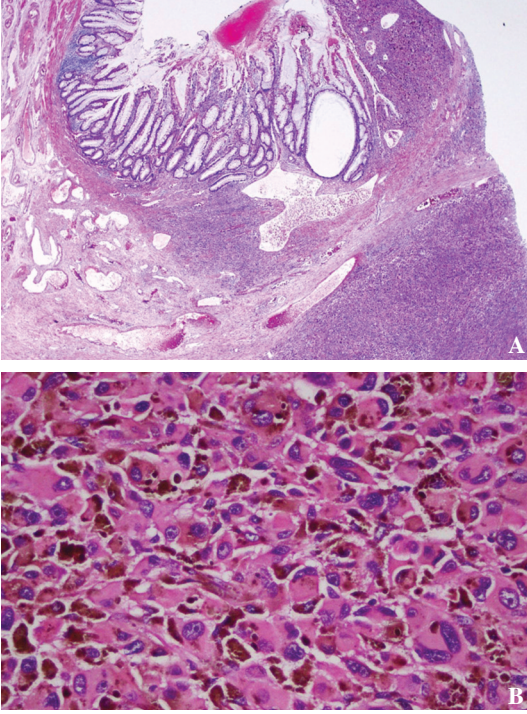
Resim 13: Anal kanalda ülseröz biçimde malign melanom.



Resim 14: Polipektomi yapılmış anal kanal malign melanomu.

Mikroskopik ve immunhistokimyasal özellikleri diğer bölgelerdeki malign melanomlar ile aynı özellikleri taşır (Resim 15).

Perianal malign melanomlarda evreleme deri malign melanomları gibi yapılmaktadır, ancak literatürde anal kanal malign melanomları için özgül olan bir evreleme sistemi yoktur. Anal kanal kanserleri için tanımlanmış olan TNM sınıflamasında “malign melanoma dışında” kullanılacağı bildirilmektedir<sup>(8,9)</sup>. Bu belirsizlik perianal olmayan, anal kanalda gelişmiş ve anal kanal duvarını aşmamış malign melanomlar için evrelendirme sorunu oluşturmaktadır.

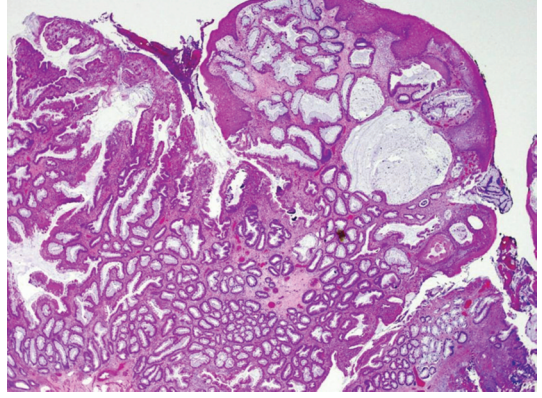


Resim 15: Anal kanal malign melanomu – kolumnar mukozaya ilişkisi (H&Ex4); tümörde belirgin melanin pigmenti üretimi (H&Ex40).

#### Anal Kanalın Tümör Benzeri Lezyonları:

Anal neoplazileri taklit eden pek çok lezyon vardır. Erkeklerde ektopik prostat dokusu, kadınlarda endometriozis tümör benzeri kitlesel lezyon olarak karşımıza çıkabilir. Patoloji pratiğinde relatif olarak sık karşılaştığımız, hem klinik olarak invaziv karsinom ile karşılabilecek hem de biyopsi materyalinde adenokarsinom ile ayırıcı tanı gerektiren görünümüler oluşturabilecek başlıca lezyon “inflamatuar kloakojenik polip; mukozal prolaps sendromu”dur<sup>(10)</sup>. Önceleri ayrı ayrı antiteler olarak tanımlanan lezyonlar günümüzde genel bir başlık altında değerlendirilmektedir. Soliter rektal ülser sendromu, rektal prolaps, intussuspeşin, rektosel ve hemoroid pakelerinin yüzeyindeki glandüler mukozada görülebilecek birbirine benzer histopatolojik değişiklikler aynı spektruma ait görünmektedir. Bu lezyonların kendisi tümörü taklit edebildikleri gibi, bazı anorektal malign tümörlerde çevre mukozaya değişiklikleri de mukozal prolaps sendromunu taklit edebilir<sup>(11)</sup> (Resim 16). Bu nedenle klinikopatolojik açıdan böyle bir tanı konduğunda yeterli sağlamanın yapılmış olması şarttır.

Makroskopik olarak anorektal mukozada, sesil veya pedinküllü polip, tek veya multipl ülser, geniş bir alana yayılmış yüzeyel ülserler ya da geniş bir alana yayılmış geniş tabanlı polipoid gelişimler içeren bir lezyon biçiminde karşımıza çıkabilir. Makroskopik görünümdeki bu çeşitlilik klinik yanılgılara neden olabilmektedir.

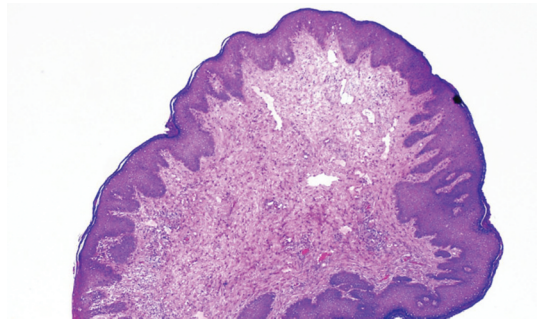


Resim 16: Klinik olarak anorektal malign kitle görünümü oluşturan mukozal prolapsus sendromu (H&Ex4).

Mikroskopik olarak, fibrin ve nötrofil eksüdasyonu ile karakterize inflamatuar bir kep, granülasyon dokusu ile karakterize erozyon ya da ülser zemini, nekroz, glandüler mukozada viliform hiperplastik bir yüzey, glandüler (kriptlerde) boyut farklılıkları, düzensiz dağılım, zaman zaman yoğun müsün ile dolu kistik dilatasyonlar, buna sekonder stromada müsün gölü alanları görülebilir. En tanıtıcı özelliklerinden biri stromal değişiklikler olup, lamina propriada fibromusküler bir proliferasyon mevcuttur.

Mikroskopik ayırıcı tanıda kolorektal adenom, adenokarsinom (özellikle müsünöz adenokarsinom) ve displazi vardır. Histopatolojik tanıda güçlükle oluşturulan vakalarda, patoloji konsültasyon sistemini devreye sokmak, klinikopatolojik korelasyonu sağlamak, gerektiğinde tekrar biyopsileri ile lezyona tam hakim olmak, kimi zaman hastayı abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu) gibi çok ağır bir zarardan kurtarıcı nitelikte olabilir.

Patoloji pratiğinde en sık karşılaştığımız tümör benzeri anal bölge lezyonu ise “anal tag”dır. Skin tag, anal papilla, anal hipertrofik papilla terimleri ile de karşımıza gelen bu eksizyon materyali çoğu zaman polipektomi olarak, bazen de hemoroidektomi olarak gönderilmektedir. Skuamöz mukozaya ile örtülü bir fibroepitelyal non-neoplastik benign gelişim olarak karşımıza çıkar (Resim 17).



Resim 17: Anal tag (H&Ex4).

Anal kanalda tümör ile karışabilecek çok çok nadir bir başka patoloji glandüler mukozaya da yayılan skuamöz metaplazinin eşlik ettiği “anal lökoplaki”dir (Resim 18). Anal kanal proksimalini ve distal rektumu tutabilir, sirküler bir tutulum yaparak şaşırtıcı bir klinik görünüm oluşturabilir. Yine gereklilik halinde tekrarlayan biyopsiler ile ve görüntü yöntemlerinde lezyona invaziv bir neoplazinin eşlik etmediği gösterilerek malignite kuşusu dışlanmalıdır<sup>(12,13)</sup>.



Resim 18: Anal lökoplaki.

## KAYNAKLAR

1. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the anal canal (Chapter 9). In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4Th Edition. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, (Eds). International Agency for Research on Cancer: Lyon 2010
2. Shia J. An Update on Tumors of Anal Canal. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 1601–1611
3. Leonard D, Beddy D, Dozois EJ. Neoplasms of Anal Canal and Perianal Skin. Clinics in Colon and Rectal Surgery 2011; 24: 54-63
4. Welton M L, Sharkey F E, Kahlenberg M S. The etiology and epidemiology of anal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2004; 13(2): 263–275
5. Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle L, McKeon FD, Xian W, Crum CP, Herfs M. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk Mod Pathol. 2015 July ; 28 (7): 994–1000
6. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. Curr Infect Dis Rep. 2010; 12: 126–133
7. Pineda CE., Welton ML. Management of Anal Squamous Intraepithelial Lesions. Clin Colon and Rectal Surg. 2009, 22: 94-101
8. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010
9. Singer M, Mutch MG. Anal Melanoma. Clin Colon Rectal Surg. 2006 May; 19(2): 78-87.
10. Saul SH. Inflammatory cloacogenic polyp: Relationship to solitary rectal ulcer syndrome / mucosal prolapse and other bowel disorders. Hum Pathol 1987; 18: 1120-1125.
11. Li SC, Hamilton SR. Malignant tumors in the rectum simulating solitary rectal ulcer syndrome in endoscopic biopsy specimens. Am J Surg Pathol 1998; 22: 106-112b
12. Bender MD, Lechago J. Leukoplakia of the Anal Canal. Am J Dig Dis 1976; 21: 867-72
13. Grupta PJ. Leukoplakia of the Anal Verge with Bleeding Hemorrhoids: a case report. Rev Assoc Med Bras 2009; 55: 382-3



# ANAL KANSERDE NÜKLEER TIBBIN ROLÜ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Dr. Haluk Burçak Sayman

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

## Özet:

*Genel nüfus içerisinde daha sık görülmeye başlayan anal kanserlerde özellikle F18-FDG PET/BT incelemeleri tanı, evreleme ve tedaviye cevap belirleme ile radyoterapi planlamasında önemli bir rolü vardır. Tümörün biyolojik özelliklerine göre değişen oranlarda FDG tutulumu izlenebilir ve anal kanser tanısında yarar sağlar. Tedavi süresince yapılan seri PET/BT incelemeleri tedavi cevabını belirlemek için yararlıdır. Bunun da ötesinde anal kanserli hastaların radyoterapi planlamasında da PET/BT görüntülerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır.*

*Yakın gelecekte klinik kullanıma gireceği tahmin edilen PET/MR incelemelerinin de benzer şekilde anal kanserlerin tanı ve tedavi yaklaşımında önemli rol alacağı düşünülmektedir.*

## Summary:

*F18-FDG PET/CT has an important role in diagnosis, staging, evaluating treatment response and radiation treatment of anal cancer which has increased incidence in general population. Variable FDG uptakes are detected according to the biological specifications of a tumor and helps to diagnose anal cancer. Serial PET/CT examinations performed during the course of treatment is also useful for response assessment. Moreover, there is widely use of PET/CT images in radiotherapy planning.*

*It has been considered that the PET/MR examinations, which shall be in clinical use in the near future, will have an important role in the diagnostic and therapeutic approach of anal cancers as well.*

## GİRİŞ

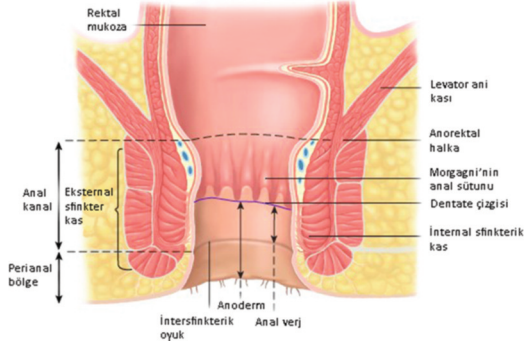
Genel nüfus içerisinde anal kanser insidansı son 30 yıldır artış göstermektedir. İnsidansın daha da artışı ile kadın nüfusun, insan papilloma virüsü – HPV enfeksiyonunun, yaşam boyu cinsel eş sayısının, genital siğillerin, sigara kullanımının, anal ilişkide alıcı durumunda olmanın ve insan bağışıklık sistemi bozukluğu – AIDS virüsü enfeksiyonlarının ilişkisi bulunmaktadır<sup>(1)</sup>.

Etyolojik bakış açısı ile anal kanser diğer gastrointestinal kanserlerden çok kötü huylu genital hastalıklara benzer.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

Bu bölüm hem yassı hücreli, hem de daha az görülen adenokarsinomları olmak üzere anal ve perianal bölge kanserlerinin tanısında, evrelemesinde, takibinde ve tedavi aşamalarında nükleer tıbbın rolünü kapsayacaktır.

Anal kanal 2,5 – 3,5 cm uzunluğunda olup anorektal halkanın üst kısmından başlayıp intersfinkterik oyukta sonlanır. Anal kanalın dentate çizgisine göre üst ve alt bölümlerinin farklı arterleri, sinirleri, venöz/lenfatik dolaşımı ve epitel döşemesi vardır. Anus glandüler mukoza kaplı anal kanal ile epiderm kaplı perianal kenardan oluşur. İkisi arasında geçiş zonu denilen bir bölge bulunur (Resim 1).



Resim 1. Anal kanal ve perianal bölge anatomisi (up-to-date'den modifiye edilmiştir).

Geçiş zonundan ve yassı hücreli mukozadan çıkan tümörler yassı hücreli kanserlerdir. Anal kanal içindeki glandüler elemanlardan çıkan tümörler nadir görülmektedir ve rektal adenokarsinomlar ile benzer doğal gelişimi paylaştıkları görülür ve benzer şekilde tedavi edilirler. İntersfinkterik oyuk derisinde ve bunun distalinde anüse 5 cm'lik uzaklık içerisinde çıkan tümörler perianal kanserlerdir<sup>(2)</sup>. En sık görülen Perianal deri tümörleri SCC'lerdir ancak derinin diğer kötü huylu hastalıkları da (ör. Bazal hücreli kanser, melanom, Bowen hastalığı, memedişi Paget hastalığı) bu bölgeden çıkabilir.

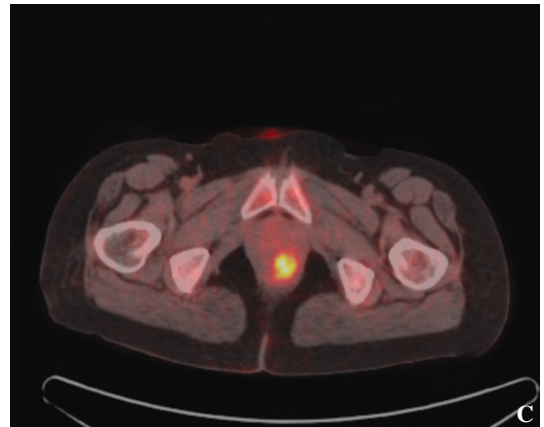
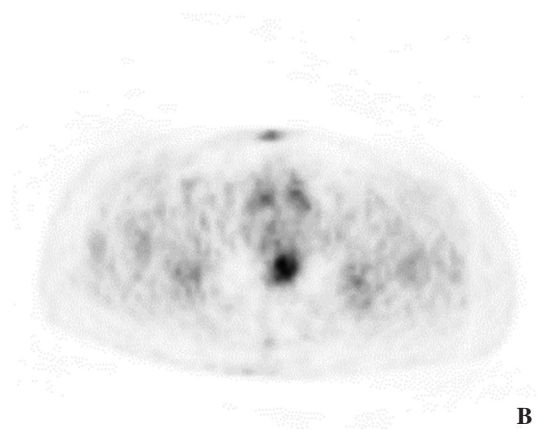
### TANI VE EVRELEME

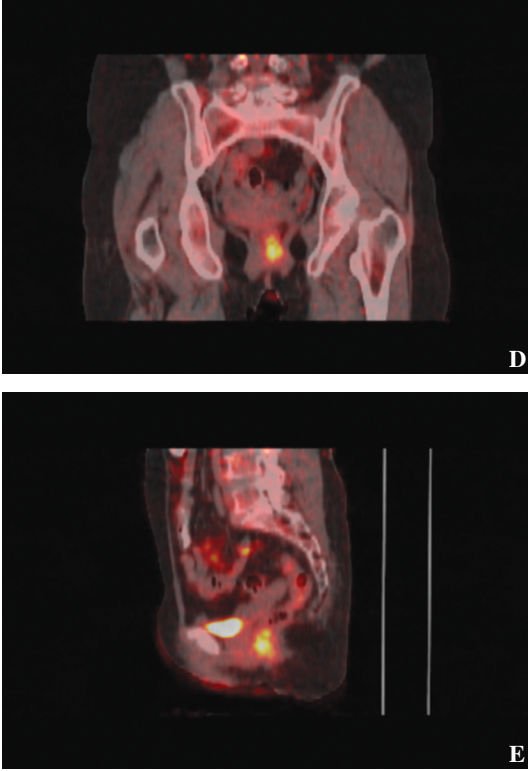
Tedavi öncesi klinik evreleme fizik muayene, primer tümörün biyopsisi, kasıkların palpasyonu, Toraks BT, Abdomen ve pelvisin BT ve MR görüntülemesi ile birlikte PET/BT incelemelerini kapsar. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları (NCCN Guidelines Version 1.2017) anal kanserlerin (perianal deri kanserleri hariç) tedavi öncesi evreleme değerlendirmesinde bir bileşen olarak PET/BT'nin dikkate alınmasını tavsiye eder ancak diagnostik bir BT'nin yerini alamayacağını da vurgulamıştır.

Günümüzde Flor-18 Florodeoksiglukoz (F18-FDG) anal kanserler için kullanılan en yaygın pozitron emisyon yayıcı radyofarmasötiktir. Bir glukoz analogu olan FDG'nin dokuda akümülyasyonu, glukoz kullanımı ile doğru orantılıdır. Pek çok malignitede, GLUT-1 glukoz transporter'ın aşırı üretimi ve artmış heksokinaz aktivitesi ile ilişkili olarak glukoz kullanımı artmaktadır. FDG tümör hücresinde heksokinaz enzimi yardımı ile fluoro-deoksiglukoz-6 fosfataz halinde tutulur. Daha fazla metabolize edilmez. Bu nedenle glukozun dokulardaki kullanım oranını görüntülemek için F18-FDG kullanılmaktadır. F18-FDG PET/BT tüm malignitelere etkin değildir. Tümörün biyolojik özelliklerine göre değişen oranlarda FDG tutulumu izlenebilir.

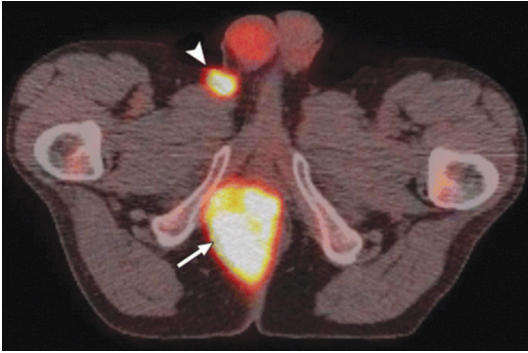
Anal kanserlerin %98'i FDG tuttuğundan dolayı FDG PET/BT primer tanıda diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine yardımcı olduğu gibi (Resim 2) bu kanserlerin evreleme ve radyasyon planlamasında da artan bir rolü vardır (Resim 3)<sup>(1)</sup>.

Tek başına BT'nin primer anal tümörleri saptamada duyarlılığı %58-75 olarak bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Otto ve ark.'na yapılan histopatolojik olarak anal kanser tanısı konan 45 kişilik prospektif bir çalışmada kanseri saptamada MR görüntülemenin duyarlılığı %88,9 bulunmuştur. PET/BT'nin bu hastalarda metastatik hastalıkla uyumlu morfolojik değişikliklerin yanısıra metabolik





Resim 2. Anal kanser tanılı bir hastada primer lezyonda izlenen malign karakterli F18-FDG birikimi. (A, B, C): BT, PET ve füzyon aksiyel kesitler. (D, E): Füzyon koronal ve sagittal kesitler.

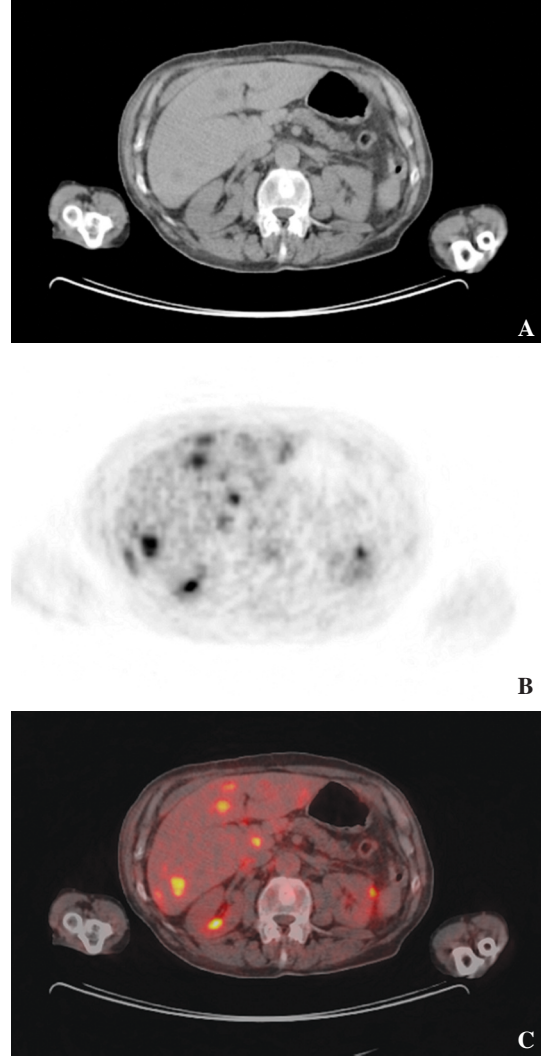


Resim 3. Anal kanser tanılı bir olguda primer lezyon (ince ok) ve ingüinal bir lenf bezinde (kısa ok) malign karakterli metabolizma artışlarını gösteren bir F18 FDG PET/BT kesiti (17 no'lu literatürden alınmıştır).

değişiklikleri de göstermesi ile boyut artışı gözlenen inguinal ve pelvik lenf bezlerinde histopatolojik konfirmasyonu gereksiz kılabilir. Son olarak kullanıma giren PET/MR cihazları ile duyarlılığın daha da artacağı aşikardır.

Anal kanserli hastalarda F-18 FDG PET/BT kullanımının radyasyon planlaması ve tedavi değerlendirilmesinde faydalı olacağı gösterilmiştir. Bununla birlikte, F-

18 FDG PET/BT'nin kolorektal kanserlerde kullanımının aksine metastazsız anal kanser hastalarının ilk değerlendirilmesinde de yararlı olabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte olası karaciğer metastazlarını tek incelemede göstermek açısından da faydalı bir incelemedir (Resim 4).



Resim 4. Anal kanserli bir hastanın karaciğer metastazlarına ait BT (A), PET (B) ve füzyon (C) görüntüleri.

Bhuva ve ark. 2012 yılındaki çalışmalarında anal kanser tedavisi gören 43 hastanın evreleme detaylarının analizini yapmışlardır. BT, MR ve rektal muayene ile kıyaslandığında PET/BT'nin hastaların %42'sinde evrelemeyi değiştirdiğini bulmuşlardır<sup>(2)</sup>. Wells ve Fox tarafından yapılan 48 hastalık diğer bir çalışmada da PET/BT hastaların %17'sinde evreyi yükseltmiş, %19'unda ise düşürmüştür<sup>(3)</sup>. Bannas ve ark.'larının 22 anal kanser hastalı bir çalışmada da kontrastlı PET/BT hastaların %14'ünde BT ile görülemeyen has-

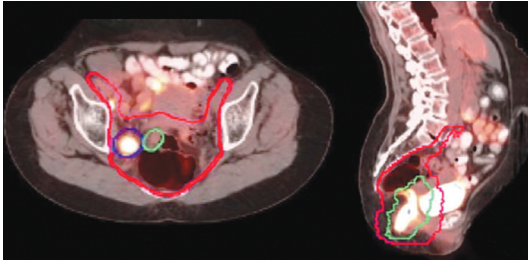


talık odaklarını göstermiş ve ayrıca hastaların %23'ünde tek başına BT veya PET'e göre radyoterapi alanlarının değiştirilmesini sağlamıştır<sup>(4)</sup>. Biyopsi ile tanısı konan 41 anal kanserli olguda PET/BT eksiz edilmiş primer tümörlerin %91'ini gösterirken tek başına BT sadece %59'unu gösterebilmiştir<sup>(5)</sup>. Bütün çalışmalar göstermiştir ki primer tümörü göstermede PET/BT %89 – 100 oranında değişen duyarlılığa sahip iken BT'nin duyarlılığı %58 – 75 arasında kalmıştır. Cotter ve ark. BT ile normal bulunan hastaların %20'sinde PET/BT ile anormal lenf bezleri bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Günümüzde PET/BT'nin bu amaçla kullanımı ile anal kanserin tanı ve evrelemesinde, yakın gelecekte ise PET/MR'in, özellikle diffüzyon ağırlıklı görüntüleme yardımı ile<sup>(7)</sup>, daha da fazla önem kazanacağı anlaşılmaktadır.

Yoshida ve ark.<sup>(6)</sup> anal FDG tutulumu ve parmakla rektum muayenesini anal kanser ve iyi huylu lezyonları ayırt etmek için kullanmıştır. Bu çalışmada iyi huylu FDG tutulumlarını anal kanser tutulumlarından ayırt etmek için önerilen eşik SUV (standardize uptake value) 7, 9 olarak bulunmuştur (duyarlılık %100, özgüllük %100).

#### RADYOTERAPİ PLANLAMASINDA PET/BT

Kolorektal kanserlerde PET/BT'nin kullanımına benzer şekilde, anal kanserlerde de radyoterapi planlamada PET/BT'nin kullanımı gittikçe artmaktadır (Resim 5). Son yayınlanan 2017 NCCN klavuzunda anal kanserlerin radyoterapi planlamasında PET/BT kullanılması gerektiği yazılmıştır.

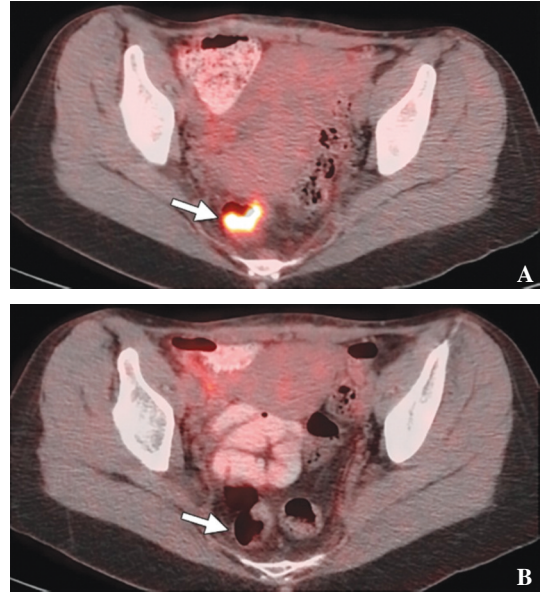


Resim 5. Kırmızı alan: CTV, yeşil alan: GTV ve mavi alan: nodal GTV olarak planlanmıştır (18 no'lu literatürden alınmıştır).

Kregli ve ark. tarafından biyopsi ile doğrulanmış olan anal kanserli 27 hastada yapılan bir çalışmada gros tümör volümü (GTV) ve klinik tümör volümü (CTV) hem BT hem de PET/BT görüntüleri üzerine çizilmiştir. PET/CT görüntülerine göre GTV ve CTV konturları sırası ile bu hastaların 15'inde (%55,6) ve 10'unda (%37,0) değişiklik göstermiştir. Bir hastada ise tedavi planı küratiften palyatifte dönüştürülmüştür<sup>(7)</sup>. Winton ve ark. tarafından yapılan buna benzer diğer bir çalışmada da 61 hastanın sekizinde (%13) FDG PET/BT radyoterapi alanında değişikliğe yol açmıştır<sup>(8)</sup>.

#### TEDAVİYİ DEĞERLENDİRMEDE PET/BT

Anal kanserli hastaların tedavi etkinliğini değerlendirmek amacı ile özellikle F18 FDG ile yapılan PET/BT kullanımı gittikçe artmaktadır (Resim 6). Bu tür kanserlerin tedavi ile gerilemesi yavaş olduğundan bu tedaviyi değerlendirme amacı ile yapılması planlanan PET/BT incelemelerinin kemoradyoterapiden 12 hafta geçtikten sonra yapılması önerilir. Tedavi sonrası yapılan PET/BT ile primer lezyona ait saptanan kısmi bir metabolik cevap ile tam metabolik cevap kıyaslandığında hastalar arasında progresyonsuz sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur<sup>(3,9)</sup>. Bir diğer benzer çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası FDG PET yapılan 48 hastada, 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım tam metabolik cevap alınan olgularda %95, kısmi metabolik cevap alınan olgularda %71, hiç cevap alınamayanlarda ise %0 bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Klinik olarak hastalık nüksünün ortaya çıkması için ortalama altı ay geçmesi beklenirken tedavi bitiminde yapılan PET/BT ile saptanan tedaviye kısmi bir cevap hastalık daha da yayılmadan erken başlanabilecek bir kurtarma tedavisine olanak verir<sup>(3,11)</sup>.



Resim 6. Anal kanser tanılı bir olgunun tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) PET/BT kesitleri (18 no'lu literatürden alınmıştır).

#### KULLANIMINDAKİ TUZAKLAR VE KISITLAMALAR

F-18 FDG PET/BT ile ilgili bir kısıtlama her ikisinde de artmış FDG tutulumu görülmesi nedeni ile PET/BT'nin kronik enfeksiyon ile tümör arasında ayırım yapamamasıdır<sup>(12)</sup>. Buna ek olarak, PET/BT ile MR görüntülemeyi subsantimetrik karaciğer metastazlarını analiz etme yeteneğini araştırılan birkaç küçük çalışma özel-

likle hepatobiliyer sisteme yönelik yeni MR kontrastlarının kullanımı ile 10 mm'den küçük karaciğer metastazlarında MR görüntülemenin PET/BT'yi daha yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saf dışı ettiğini göstermiştir<sup>(13)</sup>.

Kemoterapinin yarattığı metabolik inhibisyona bağlı yanlış negatif veya cerrahinin yol açtığı enflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçların görülme olasılığı nedeni ile anal kanserlerde tedaviye cevap tayini amacı ile tedavileri izleyen 4-6 hafta içerisinde F-18 FDG PET/BT yapılması tartışmalıdır. Bu nedenlerden dolayı kemoterapiden sonra en az 4, operasyonlardan sonra ise 6 hafta geçmeden F-18 FDG ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmemesi önerilir.

Anal kanser tedavisi amacı ile sfinkter koruyucu kemoradyoterapi gören hastalarda tedavi sonrası bir ay gibi kısa dönemlerde PET/BT incelemelerinin duyarlılık ve özgüllükleri düşük bulunmuştur. Nüks veya direnci sap-

tayabilmek için tedaviden üç ay sonra yapılacak PET/BT daha yüksek duyarlılık ve özgüllük ile daha iyi bir seçenek olacaktır<sup>(14)</sup>.

## SONUÇ

Sonuç olarak FDG PET/BT anal kanserin ilk evrelemede, radyoterapi planlamasında ve tedavi yanıtını saptamada rolü artan ve gittikçe gelişmekte olan bir geçettir.

MR görüntülemenin üstün anatomik rezolüsyon gücü ve gelişmekte olan mültiparametrik yöntemler ile birlikte diğer kanser türlerinde olduğu gibi anal ve perianal bölge kanserlerindeki üstünlüğü bilinmektedir. Bu nedenle yakın gelecekte daha da yaygınlaşarak klinik kullanıma gireceği tahmin edilen PET/MR incelemeleri ile bu kanserlerin tanı ve takibinde nükleer tıbbın daha fazla yarar sağlayacağı beklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994; 8 (3): 283.
2. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.275.*
3. 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; 38: 728–735.
4. Bhuva NJ, Glynn-Jones R, Sonoda L, Wong WL, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question: staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2078–2082.
5. Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer: is it worth doing? *Clin Radiol* 2012; 67: 535–540.
6. Bannas P, Weber C, Adam G, et al. Contrast-enhanced [(18)F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and radiotherapy planning in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 445–451.
7. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDGPET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 720–725.
8. Yoshida K, Narumi H. A comparison of anal FDG uptake and digital rectal examination for discrimination between anal cancer and benign lesions. *J Nucl Med* May 2014 vol. 55 no. supplement 1 1616.
9. Krenqli M, Milia ME, Turri L, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010; 5:10.
10. Winton E, Heriot AG, Ng M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 693–700.
11. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 180–186.
12. Day FL, Link E, Ngan S, et al. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy. *Br J Cancer* 2011; 105: 498–504.
13. Grigsby PW. FDG-PET/CT: new horizons in anal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 456–458.
14. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240: 1027–1034; discussion, 1035–1036.
15. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *RadioGraphics* 2009; 29: 1725–1748.

16. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 66–72.
17. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM et al. Imaging of Anal Carcinoma. *AJR* 2012, 99, W335–W344.
18. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 203: 1109-1119.



# ANAL KANSERDE NÜKLEER TIBBIN ROLÜ SENTİNEL LENF BEZİ TAYİNİ VE GAMMA PROBE İLE BİYOPSİ

Dr. Haluk Burçak Sayman

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

## Özet:

*Kemoradyoterapi anal ve perianal kanserlerli hastalarda rezeksiyon cerrahisinin yerini aldıktan sonra özellikle inguinal lenf bezlerinde metastatik hastalığın varlığı önem taşımaktadır. Bu amaçla yapılabilen sentinel lenf bezi biyopsisi, F18 FDG PET/BT ile hastalığın pelvik nodal tutulumunu değerlendirmede güçlük çekilen olgularda, başarı ile kullanılan yüksek duyarlılıklı bir yöntemdir. Lenfosintigrafi ile internal iliak lenfatik tutulum olmayan ve SLBB ile inguinal lenf bezleri metastatik hastalık açısından negatif bulunan hastalarda inguinal bölge radyoterapi alanı dışında tutulur ve böylece toksik yan etkilerden kaçınılmış olur.*

## Summary:

*The presence of metastatic disease especially in the groin is important after a combination of radiotherapy and chemotherapy has replaced surgical abdominopelvic resection in anal and perianal cancer patients. Sentinel lymph node biopsy is a highly sensitive technic which is used in those cases when there is difficulty in assessing the pelvic nodal involvement of the disease. Based on the results of sentinel lymph node biopsies, a selective approach could be proposed where node-positive patients could be selected for inguinal node irradiation while node-negative patients could take advantage of inguinal sparing irradiation, thus avoiding toxic side effects.*

## GİRİŞ

Anal kanserin standart tedavisi kemoradyoterapi olup hastaların %60'ında anal sfinkterin korunması ile lokal kontrol sağlanabilir. Bu tedavi yaklaşımı abdominopelvik rezeksiyon cerrahisinin yerini aldığından dolayı bu hastalarda lenf bezi örneklemesi yapılamadığından lenfatik metastaz varlığı hakkında efektif değerlendirme sağlanamamaktadır. Patolojik incelemede pozitif bulunan lenf bezlerinin %44 kadarı 5 mm'den küçük bulunduğundan görüntüleme yöntemleri ile lenf bezlerinin boyutlarının belirlenmesi de metastatik hastalığı belirlemede yarar sağlamamaktadır<sup>(1)</sup>. Tam tersine boyut artışı gösteren lenf bezlerinin de % 50 kadarı enflamatuar reaktif olarak bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Öte yandan tümör boyutu ile birlikte lenf bezlerinin durumu hastalığın prognozu açısında

ndan en önemli iki faktördür. Genel sağkalım ve lokal nüks açısından da lenf bezlerinin durumu bağımsız bir prognostik faktördür.

Bu nedenlerden dolayı inguinal lenf bezlerinin durumunu saptamak ve anal kanserlerde evreleme yapabilmek için sentinel lenf bezi biyopsisi (SLBB) gibi yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip bir yöntem önerilir. Her ne kadar rutin uygulamalarda pratik ve yeterli duyarlılığa sahip olduğundan dolayı F 18 FDG PET/BT ile hastalığın pelvik nodal tutulumu değerlendirilmekteyse de arada kalınan olgularda, hastada eşlik eden lenfoproliferatif veya granülomatöz bir hastalığın bulunması durumunda ya da nüks eden olgularda SLBB gerekebilir. Mistrangelo ve ark. SLBB'nin inguinal lenf bezlerinin

evrelemesinde PET/BT'den daha üstün olduğunu göstermiştir<sup>(3)</sup>.

SLBB sonucuna göre inguinal lenf bezi metastazı olmayan hastalarda radyoterapinin morbiditesi engellenirken, metastazlı hastalara da radyoterapi endikasyonu konulur. Ancak klinik olarak lenf bezi pozitif veya lokal ileri T4 kanserli hastalarda SLBB lenfatik akımdaki değişiklikler nedeni ile güvenilir olmayacağından önerilmez. Benzer nedenlerden dolayı bu bölgeden daha önce cerrahi geçiren hastalarda da SLBB yapılmamalıdır (Resim 1).

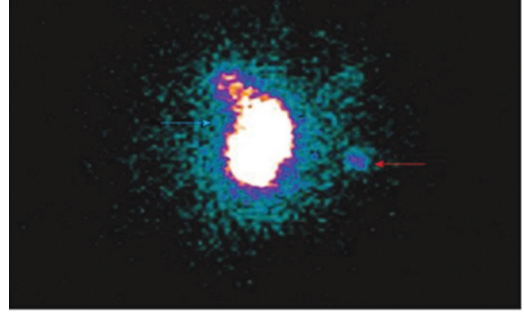


Resim 1. Anal kanserli hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisi (SLBB) için tanısal algoritma.

### SLBB TEKNİĞİ

Anoskop yardımı ile yaklaşık 0,2 ml Tc99m-nano-kolloid anal lezyonun çevresine dört kadranda submukozal olarak enjekte edilir. Enjeksiyon sonrasında hasta hızla gamma kamera altında ön ve arka yönlerden dinamik olarak (5'er saniyelik) görüntülenir (Resim 2). Eğer perirectal veya ekternal iliak lenf bezleri saptanırsa has-

taya SLBB yapılmaz. Ancak inguinal lenf bezleri belirlirse SLBB yapılmalıdır.



Resim 2. Anal kanserli hastada lenfosintigrafi. Mavi ok: lezyon çevresindeki radyoaktivite, kırmızı ok: Sol inguinal lenf bezi.

Görüntülerde yeri saptanmış olan lenf bezinin hastanın cildi üzerindeki izdüşümü sabit bir kalem ile cilt üzerinde belirlendikten sonra hasta hızla cerrahiye transfer edilir. Küçük bir insizyon ile gamma probe kullanılarak belirlenmiş olan lenf bezine ulaşılır ve disseke edildikten sonra patolojik incelemeye yollarılır. Hematoksilin ve eosin ile boyanan örnekte 50 mikronluk kesitler alınarak inceleme yapılır.

Metakron metastazların az görülmesi, inguinal lenf bezi disseksiyonu ve radyoterapiye bağlı ciddi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle anal kanser hastalarında profilaktik tedavi doğru değildir. Bu nedenle SLBB, minimal invazif bir işlem olarak hastalığın daha iyi evrenmesini sağladığı gibi inguinal radyoterapi için hasta seçimine de yardımcı olur.

### KAYNAKLAR

1. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 169: 238-242.
2. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg.* 1989; 76: 806-810.
3. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Castellano I, Cassoni P, Ricardi U, Munoz F, Racca P, Contu V, Beltramo G, 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.



# ANAL KANAL VE ANAL MARJİN TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Dr. Engin Hatipoğlu, Dr. Anıl Orhan, Dr. Sabri Ergüney

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

## Özet:

*Anal kanal ve marjin tümörleri; tedavisinde farklı klinik yaklaşımlar içeren bir neoplazi grubudur. Özellikle kemoterapi ve radyoterapinin gelişimine paralel olarak, cerrahi tedavinin yeri bu hastalık grubunda giderek küçülmüştür. Buna rağmen, sınırlı da olsa, cerrahinin endikasyonları halen mevcuttur.*

## Summary:

*Anal canal and margin tumors are a group of neoplasms, which encloses different clinical approaches in their treatment. Parallel to the developments in chemotherapy and radiotherapy domains, the part of surgical therapy had been gradually reduced. However, though limited, surgical indications still exist.*

## Giriş

Anal neoplazmalar, gastrointestinal sistemin nadir görülen, benign ve malign pek çok farklı lezyonu içeren tümörleridir. Etyolojisi ve natürü ne olursa olsun, tümörün çıktığı bölge, tedavi kararı bakımından önem arz eder.

Anal bölge; anal marjin ve anal kanal olmak üzere iki bölüme ayrılır<sup>(1)</sup>. Anal kanalın proksimal sınırı anatomik olarak “dişli çizgi-dentate line”, cerrahi olarak “anorektal bileşke-puborektal halka”dır. Anal marjin/anal kanal sınırı ise esas olarak intersfinkterik hat (anal verge) olarak kabul görmektedir<sup>(2,3)</sup>. Anal marjinin lateral (dış) sınırı, farklı kaynaklara göre anal verge’i çevreleyen 3 ila 10 cm çaplı bir cilt dairesini tanımlamakla birlikte, bu mesafe son AJCC evreleme atlasında 5cm olarak belirtilmiştir<sup>(4)</sup>.

## Anal Marjin Tümörlerinde Tedavi

Anal verge dışarısında mevcut olan deri ve eklerinden kaynaklanan neoplastik lezyonlar “anal marjin tümörleri” olarak isimlendirilmektedir.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

## a) Kondiloma Akuminatum

Kondiloma tedavisinde farklı topikal tedavi ve cerrahi seçenekleri mevcuttur. Podofilin ve diklorasetik asit, verrülelere lokal olarak kullanılmakta olup, ucuz ve kolay uygulanabilir ajanlardır. Ancak bu tedavilerde nüks oranları yüksek olup, podofilinin ciddi sistemik toksisitesi mevcuttur. Diğer bir tedavi metodu, topikal immünoterapötik ajanların kullanımı olup, %5 imiquimod klinisyenler tarafından bu grup içerisinde en çok tercih edilen ajandır. Elektrokoterizasyon ve eksizyon; hekimler tarafından sık tercih edilen, efektif yöntemlerdir. Cerrahi eksizyon, doku tanısı imkanı verir. Tüm bu tedavi seçeneklerinde nüks ihtimali bulunmakta olup, kombine tedaviler kür sağlanması açısından faydalı olabilmektedir<sup>(1)</sup>.

## b) Bowen Hastalığı

J.T. Bowen tarafından tarif edilmiş olan “Bowen Hastalığı”, nadir görülen bir patoloji olup, hastaların büyük bölümü asemptomatiktir. Lezyonlar genellikle, kaşıntı, ıslanma gibi anorektal rahatsızlıkların değerlendirilmesi esnasında saptanırlar. Bu hastalarda topikal 5-fluorourasil veya cerrahi eksizyon uygulanabilir<sup>(1,5)</sup>.

### c) Skuamöz Hücreli Karsinom

Anal marjın yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlar, cildin diğer bölgelerinde meydana gelen skuamöz hücreli karsinoma benzer davranış gösterirler. Marjın skuamöz hücreli karsinomlarında, erken dönemde yapılan lokal geniş eksizyonlarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir<sup>(1)</sup> (Resim 1). Khanfir ve ark.<sup>(6)</sup>, anal marjın skuamöz hücreli karsinomlarına radyoterapi uygulamışlar; ancak hastaların üçte birlik bir bölümünde uzun dönem yan etkiler ortaya çıktığını görmüşlerdir. Bu nedenle radyoterapi, cerrahi eksizyon sonrasında kontrol altına alınamayan ya da abdominoperineal rezeksiyon düşünülen hastalarda alternatif olarak tercih edilmelidir. Hastaların küçük bir bölümünde bölgesel lenf nodu tutulumu görülebilmekte ve lenf nodu disseksiyonu gerekmektedir.



Resim 1: Anal marjın verrüköz karsinomu ve eksizyon sonrası defektin "house flap" ile kapatılması (Prof. Dr.Olcay Alver'den)

### d) Paget Hastalığı

Meme dışı Paget Hastalığında tedavi seçenekleri, hastalığın yayılım derecesine göre değişmektedir. Sınırlı Paget hastalığında geniş eksizyon, eksizyon sonrasında primer onarım ya da ilerletici flep uygulamaları (V-Y

Flep) tercih edilmektedir. Ameliyat esnasında alınacak biyopsiler (frozen) ile cerrahi sınırlar genişletilebilir. Retinoik asit (0.025%); operasyonu kaldırmayacak veya invaziv patolojiye sahip olmayan hasta grubunda topikal olarak kullanılabilir. Bu hasta grubunda yakın takip gerekmekte olup, altta yatan adenokarsinom varlığında abdominoperineal rezeksiyon; epidermoid karsinom varlığında kemoradyoterapi önerilmektedir<sup>(1,7)</sup>.

### e) Bazal Hücreli Karsinom

Nadir görülen bazal hücreli karsinom olgularında hastalarda geniş eksizyon önerilmekte olup, daha geniş lezyonlarda abdominoperineal rezeksiyon gerekli olabilir.

## Anal Kanal Tümörlerinde Tedavi

### a) Skuamöz Hücreli Karsinom

Anal kanal kaynaklı skuamöz hücreli karsinom olgularında farklı epitel yapısı görülmesine rağmen (skuamöz, bazaloid, kloakojenik ve mukoeperimoid hücreler) tedavileri birbirine benzerdir<sup>(8)</sup>. Geçmişte skuamöz hücreli karsinom tanısı alan hastalarda tümörün yayılma derecesine göre lokal eksizyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktaydı. Epitelyal ya da subepitelyal lezyonlarda lokal eksizyon tercih edilirken, daha yaygın hastalıkta abdominoperineal rezeksiyon düşünülmekteydi. 1974 yılında Nigro ve arkadaşlarının önerdiği primer kemoradyoterapinin yüz güldürücü sonuçları, bu tedaviyi standard hale getirmiştir. Cerrahi rezeksiyonlar, başvuruda sfinkter tutulumu olan, kemoradyoterapi sonrasında rezidüel hastalık saptanan, ya da takipte nüks gelişen olgularda düşünülmalıdır. Kurtarıcı (salvage) cerrahi olarak isimlendirilen bu işlemden önceden abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktadır. Literatürde, "kurtarıcı cerrahi" olgularında 30% ile %87 arasında değişen oranlarda başarı sağlandığı görülmüştür<sup>(9)</sup>.

### b) Melanom

Melanomlar anal kanalda oldukça nadir görülen; kütle, ağrı ve kanama gibi şikayetler ile ortaya çıkabilen lezyonlardır. Genellikle hemoroid, fissür, fistül gibi diğer anal bölge hastalıklarının muayenesinde ya da yapılan girişimlerinde insidental olarak yakalanırlar. Cerrahi olarak; hastalığın yayılım derecesi göz önünde bulundurularak lokal eksizyon ve abdominoperineal rezeksiyon tercih edilir. Rezeksiyonlara rağmen, 5 yıllık sağ kalım sonuçları yüz güldürücü olmamaktadır. Agresif cerrahinin, temiz cerrahi sınır elde edilmiş lokal eksizyona üstünlüğü yoktur. Temiz cerrahi sınır gelen hastalarda bile sağ kalım oranları oldukça düşüktür<sup>(10)</sup>.

### c) Adenokarsinom

Anal kanal adenokarsinomları, klinikte çok sık karşılaşılmayan bir malignite olup, distal rektum kanserleri ile karışabilmektedir. Günümüzde anal kanal adenokarsinomlarında abdominoperineal rezeksiyon ve cerrahi öncesinde radyokemoterapi tercih edilen tedavi metodudur. Bu yaklaşım, lokal eksizeyon ve sadece radyoterapi rejimine kıyasla daha olumlu sonuçlar vermektedir<sup>(11)</sup>.

### Anal Kanserlerde Lenf Nodu Disseksiyonunun Yeri

Anal kanserlerde prognozu belirleyen en kritik noktalardan biri, inguinal lenf nodu tutulumu olup olmamasıdır. Hastalarda preoperatif dönemde kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Pozitron Emisyon Tomografisi) evreleme açısından klinisyenlere büyük ölçüde yardımcı olmasına rağmen, lenf nodu tutulumunu her zaman gösteremeyebilir. Ryan ve ark.<sup>(12)</sup>, inguinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda beş yıllık sağ kalım oranlarının %70 olduğunu, inguinal lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda ise bu oranın %40 seviyesine düştüğünü ve lokal nüks oranının arttığını göstermişlerdir.

Sentinel Lenf Nodu Örnekleme (SLNB) ve disseksiyonu ilk olarak 1960'lı yıllarda paratiroid kanserleri için gündeme getirilmiş, sonrasında ise Cabanas tarafından penil kanserler için önerilmiştir<sup>(13)</sup>. Günümüzde meme kansinomları ve malign melanom olgularında SLNB sonrasında lenf nodu disseksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak gastrointestinal sistem malignitelerinde SLNB'nin etkinliği nispeten daha az bilinmektedir<sup>(13)</sup>. Anal kanserlerde SLNB için iki yöntem uygulan-

maktadır. Hastalara preoperatif radyoizotop madde enjeksiyonu yapılarak peroperatif prob yardımıyla ölçüm alınan nodlar eksize edilebilmekte; ya da metilen enjeksiyonu yapılarak eksplorasyonda tespit edilen boyalı lenf nodları çıkartılmaktadır. Bu yöntemler kombine olarak kullanılabilir. Damin ve ark. yapmış olduğu çalışmada kombine yöntemle yapılan SLNB'nin sadece radyoizotop madde ile yapılan SLNB'ye göre daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir<sup>(13)</sup>.

Nigro ve ark.'nın uygun hastalarda kemoradyoterapi rejiminin küratif olduğunu ve sağ kalım oranlarının %90 seviyelerine çıktığını göstermesinden bu yana, radyoterapi anal kanserlerde, özellikle skuamöz hücreli karsinom hastalarında standart olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak tespit edilen, palpe edilebilir lenf nodlarına biyopsi uygulanabilir. Ancak klinik ve radyolojik olarak negatif kabul edilen inguinal lenf nodları, kesin olarak "hastaliksız" kabul edilemez. Wade ve ark.'nın çalışmasında, lenf nodu pozitif hastaların %44'ünde bu lenf nodlarının 5 mm'den küçük olduğu görülmüştür. Inguinal bölgede mevcut olan bu belirsizliğe rağmen bazı klinisyenler "bekle ve gör" stratejisini izlerken, günümüzde profilaktik olarak inguinal bölgenin ışınlanması önerilmektedir<sup>(13)</sup>. Literatürde, profilaktik ışınlanan hastalarda inguinal metastazların %2.5-%3 oranlarına düştüğü görülmüşken, Papillon ve ark. ile Gerard ve ark.'nın yapmış oldukları değerlendirmede %7.4 ile %7.8 oranında metakron rekürrens olduğu tespit edilmiştir<sup>(14)</sup>. Tüm bu veriler, hastaların büyük bir bölümünün gereğinden fazla tedavi aldığını; öte yandan, lenf nodu tutulumu mevcut olan hastaların önemli bir kısmının yeterli tedaviyi almadığını göstermektedir. Bu nedenle lenf nodu evrelemesinin güvenilirliği, doğru tedavi imkânını arttıracaktır.



## KAYNAKLAR

1. Merchea A., Larson DW.: *Diseases of Anus*. Townsend Jr C. M., Beauchamp R. D., Evers B. M., Mattox K. L.: *Sabiston Textbook of Surgery*, 20th Edition, Philadelphia PA, Elsevier, 2017, s:1394-1417.
2. Edge S. B., Byrd DR, Compton C.C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A: *The American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual the Future of TNM*, 7th Ed, New York, NY: Springer, 2010; s:165-174
3. Sungurtekin U.: *Perianal ve Anal Kanal Kanseri*. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C: *Kolon ve Rektum Kanseri*. 1. Baskı, İstanbul, Seçil Ofset Baskı, 2010, s: 639-660.
4. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al: *Anus*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. s: 275.
5. Graham BD, Jetmore AB, Foote JE et al: *Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach*. *Dis Colon Rectum*; 2005; 48: 444-450.
6. Khanfir K, Özşahin M, Bieri S et al: *Patterns of Failure and Outcome in Patients with Carcinoma of the Anal Margin*. *Ann Surg Oncol*; 2008; 15: 1092-1098.
7. McCarter MD, Quan SH, Busam K, et al: *Long-term Outcome of Perianal Paget's Disease*. *Dis Colon Rectum*; 2003; 46: 612-616.
8. Nelson H, Dozois RR: *Anal Neoplasms. Perspect Colon Rectal Surg*; 1994; 7: 16-36.
9. Pesi B, Scaringi S, Di Martino C, Batignani G, Giudici F, Bisogni D, Tonelli F, Bechi P. *Results of Surgical Salvage Treatment for Anal Canal Cancer: A Retrospective Analysis with Overview of the Literature*. *Dig Surg*; 2016, DOI: 10.1159/000453589, 1-7.
10. Podnos YD, Tsai NC, Smith D, et al: *Factors Affecting Survival in Patients with Anal Melanoma*. *Am Surg*; 2006; 72: 917-920.
11. Chang GJ, Gonzalez RJ, Skibber JM et al: *A twenty-year Experience with Adenocarcinoma of the Anal Canal*. *Dis Colon Rectum*; 2009; 52: 1375-1380.
12. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J.: *Carcinoma of the Anal Canal*. *N Engl J Med*; 2000; 342: 792-800
13. Noorani A., Rabey N., Durrani A., Walsh S.R., Davies R.J.: *Systematic review of Sentinel Lymph Node Biopsy in Anal Squamous Cell Carcinoma*. *Int J Surg*, 2013; 11: 762-766.
14. De Nardi P, Carvello M, Staudacher C: *New Approach to Anal Cancer: Individualized Therapy based on Sentinel Lymph Node Biopsy*: *World J Gastroenterol*, 2012; 18: 6349-6356.



# ANAL KANSERDE RADYOTERAPİ

Dr. Halil Cumhuri Yıldırım, Dr. Didem Çolpan Öksüz

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

## Özet:

*Skuamöz hücreli anal kanal kanseri genellikle lokalize bir hastalık olup prezentasyonda metastaz oranları düşüktür. Tedavide ana hedef lokal ve bölgesel hastalık kontrolünü anal sfinkteri koruyarak sağlamaktır. Randomize faz 3 çalışmalarında standart yaklaşım radikal radyoterapi ile eşzamanlı 5-Fluorourasil, mitomisin C olarak belirlenmiş olup, abdominoperineal rezeksiyon rezidüel ve rekürren hastalıkta yapılmaktadır. Anal kanserli hastaların optimal değerlendirilmesi ve tedavisi için multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.*

## Summary:

*Squamous cell cancer of the anal canal is generally a localized disease with a relatively low risk of metastases at presentation. Main aim of the treatment is to achieve locoregional control with anal sphincter preservation. Randomized phase 3 trials established the combination of radiotherapy with concurrent 5-Fluorouracil and mitomycin C as the standard of care. Abdominoperineal resection is reserved for residual and recurrent disease. Multidisciplinary approach is recommended for the optimal assessment and management of patients with anal cancer.*

## I. ANAL KANAL KANSERİNDE RADYOTERAPİ:

Anal kanal kanserlerinde ana hedef lokal-bölgesel hastalık kontrolü ile kür elde etmek ve anal fonksiyonları koruyarak en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır. 1980'lere kadar abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve kalıcı kolostomi primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Evreye bağlı olarak primer cerrahi ile genel sağkalım %40-70, lokal nüks %27-47 oranlarındaydı<sup>(1)</sup>. Diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde radyoterapi ile eş zamanlı 5-Fluorourasil (5-FU) ile etkili sonuçların gözlenmesi üzerine Nigro ve arkadaşları anal kanal kanserinde kemoradyoterapinin rolünü araştırmıştır. Bu çalışmada, cerrahi öncesi radyoterapi (30Gy/2Gy/gün/haftada 5 gün) ile eşzamanlı 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> /24 saat/ D1-4, D29-32 sürekli infüzyon) ve ilk gün mitomisin C (MMC) bolus injeksiyon 10-15mg/m<sup>2</sup> uygulanan 3 hastada patolojik tam yanıt saptanmasıyla sfinkter koruyucu [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

kemoradyoterapinin temelleri atılmıştır<sup>(2)</sup>. Diğer çalışmalarında ilk çalışmayı destekleyecek şekilde hastaların çoğunda kemoradyoterapi ile kür sağlanmış ve 5 yılda %67 genel sağkalım, %59 kolostomisiz sağkalım oranları elde edilmiştir<sup>(3)</sup>. Takiben yapılan çalışmalarda da 45-60 Gy dozlarda kemoradyoterapi ile %17-%37 oranlarında lokal nüks, %72-%89 oranlarında 5-yıllık sağkalım ve %70-86 oranında kolostomisiz sağkalım oranları bildirilmiştir<sup>(4, 5, 6)</sup>. Kemoradyoterapi çalışmaları ile etkin tedavi sonuçlarının elde edilmesiyle, APR artık kurtarma tedavisi olarak önerilmeye başlanmıştır.

## Kemoradyoterapi:

İngiltere ve Avrupa'dan yapılan iki randomize çalışmada, eşzamanlı kemoterapi gerekliliği sorgulanmıştır. Bu çalışmalarda bir gruba yalnız radyoterapi (45 Gy eksternal radyoterapi ve 15-30 Gy eksternal radyoterapi ya da brakiterapi boost) diğer gruba radyoterapi ile bir-

likte eşzamanlı ilk ve son hafta 5-FU, ilk gün MMC uygulanmıştır. İngiliz Çalışması ACT I'de kemoradyoterapi ile daha az lokal nüks (%61'e karşı %39) ve hastalığa bağlı ölüm (%39'a karşı %28) saptanmıştır<sup>(7)</sup>. EORTC'nin çalışmasında da kemoradyoterapi ile daha fazla patolojik tam yanıt (%80'e karşı %54), daha az kolostomi oranı (%28'e karşı %60) ve lokal-bölgesel nüks (%32'e karşı %48) görülmüştür<sup>(8)</sup>. Her iki çalışmada da lokal-bölgesel kontrolün, tam yanıt oranlarının ve kolostomisiz sağkalım oranlarının kemoterapi eklenmesiyle daha iyi olduğunun saptanmasına rağmen genel sağkalımda bir farklılık gözlenmemiştir. ACT I'in 13 yıl medyan takip sonrası uzun dönem sonuçlarında kemoradyoterapi kolunda istatistiksel anlamlı olarak ölüm oranında %5.6 azalma (p:0.004) saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Sağkalım avantajının ilk raporda gösterilememesinin nedeni; rezidüel ya da rekürren hastalıkta kurtarma cerrahisinin başarısı ve kanser dışı ölümlerin ilk on yılda kemoradyoterapi kolunda daha fazla olması olabilir. Sonuçta; bu randomize çalışmalar ile anal kanal kanserinde radyoterapiye eşzamanlı kemoterapi eklenmesinin gerekliliği gösterilmiştir.

#### Mitomisin C'nin rolü:

MMC alan hastalarda hematolojik toksisitenin arttığının gözlenmesiyle 310 anal kanserli olgunun dahil edildiği RTOG 87-04 çalışması ile MMC gerekliliği sorgulanmıştır. Olgular radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU/MMC ve radyoterapi ile eşzamanlı 5FU kollarına randomize edilmiştir. MMC eklenmesi ile daha az kolostomi (4 yılda %23'e karşı %9, p:0.002), daha iyi hastaliksiz sağkalım (4 yılda %51'e karşı %73, p:0.0003) oranları sağlanırken, genel sağkalım oranı benzer bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Genel toksisite profilleri benzer olmasına karşın (non-hematolojik: %7'ye karşı %4; p:0.63), akut hematolojik toksisite oranları MMC kolunda daha fazla bulunmuştur (%18'e karşı %3; p<0.001). Bu çalışma ile Mitomisin C standart tedavideki yerini korumuştur.

#### Sisplatin'in rolü:

Sisplatin radyoduyarlayıcı etkinliği nedeniyle diğer skuamöz hücreli kanser tiplerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Anal kanal kanserinde yapılan retrospektif ve faz 2 çalışmalarda indüksiyon 5-FU, sisplatin ve/veya radyoterapiyle eşzamanlı 5-FU, sisplatin ile iyi tedavi yanıtlarının gösterilmesiyle; radyoterapiyle eş zamanlı 5-FU/MMC ile 5-FU/sisplatin'in karşılaştırıldığı randomize çalışmalar düzenlenmiştir<sup>(11,12)</sup>. RTOG-9811 çalışmasında 644 hasta iki kür indüksiyon sisplatin (75mg/m2) ve 5-FU (1000mg/m2/4gün) sonrasında rad-

yoterapi ile eşzamanlı 2 kür aynı rejim ya da indüksiyon olmadan radyoterapi ile eşzamanlı MMC (10mg/m2) ve 5-FU (1000mg/m2/4 gün) iki kür olacak şekilde iki kola ayrılmıştır. İndüksiyon olmadan radyoterapi ile eş zamanlı 5-FU/MMC verilen kolda 5-yıllık genel sağkalım (%78'e karşı %70; p:0.026) ve hastaliksiz sağkalım (%68'e karşı %58; p=0.006) oranlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir<sup>(13,14)</sup>. Geç yan etkiler ve non-hematolojik toksisite her iki kolda benzer oranlarda görülmüştür.

ACT-II çalışmasında ise 940 hasta 2X2 dizayn edilerek hem radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU/Sisplatin ve 5-FU/MMC karşılaştırılmış hem de idame iki kür 5-FU/Sisplatin'in etkinliği araştırılmıştır. 26 hafta sonra MMC kolunda tam yanıt oranı %90.5, sisplatin kolunda ise %89.6 iken (p:0.64), non-hematolojik toksisite oranları her iki kolda benzer (%62'ye karşı %68), hematolojik toksisite ise MMC kolunda biraz daha fazla gözlenmiştir (%26'ya karşı %16). İdame kemoterapinin tedavi yanıtına, progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarına katkısı ise gösterilememiştir<sup>(15)</sup>. Fransa'da indüksiyon kemoterapi ve yüksek doz radyoterapi etkinliğini araştırılan UNICANCER ACCORD 03 Çalışması'nda ise hastalar 4 kola ayrılmış olup; ilk iki kolda 2 kür 5-FU/sisplatin indüksiyonu sonrası kemoradyoterapi uygulanmış, üç hafta sonra bir gruba 15 Gy boost diğer gruba yüksek doz boost (20-25 Gy) uygulanmıştır. Diğer iki kolda indüksiyon olmadan kemoradyoterapi sonrası standart doz ve yüksek doz boost etkinliği araştırılmıştır. İndüksiyon iki kür 5-FU/sisplatin ve yüksek doz boost yapılmasının kolostomisiz sağkalıma (p:0.067) katkısı gösterilememiştir<sup>(16)</sup>. İkincil sonlanım noktaları olan 5 yıllık lokal kontrol, hastalığa bağlı sağkalım, ve hastaliksiz sağkalımdan hiçbirinde istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Randomize çalışmaların analizinde de indüksiyon kemoterapisinin ek bir katkısı gösterilememiştir<sup>(17)</sup>. Yapılan çalışmalarda farklı sisplatin dozları kullanılmış olup, kümülatif dozun klinik sonuca etkisi araştırılmamıştır. Radyoterapi ile eşzamanlı genellikle 5-FU ve MMC tercih edilmektedir. Rutinde indüksiyon veya idame kemoterapisi önerilmemektedir.

#### T1N0:

İki santimetreden küçük, iyi diferansiyeli T1 tümörlerde, sfinkter fonksiyonları korunabiliyorsa yeterli temiz cerrahi sınır (>5 mm) bırakmak kaydıyla seçilmiş olgularda lokal ekzisyon da yapılabilmektedir. Erken evrede radyoterapi ya da kemoradyoterapi kanıtları daha azdır. Altı faz 3 çalışmanın dördünde T1 tümörler dahil edilmemiş, diğer iki çalışmada ise karşılaştırmalı data eksiktir. Randomize olmayan çalışmalarda T1 tümörler-

de düşük doz radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi ile başarılı sonuçlar elde edilebilmiş, retrospektif bazı serilerde ise yalnız radyoterapi (50-60 Gy) ile de benzer sonuçlar alınmıştır<sup>(18, 19)</sup>. T1-2N0 anal kanal kanserli 146 olgunun değerlendirildiği retrospektif analizde sadece radyoterapi uygulananlarda lokal nüks oranının kemoradyoterapi uygulananlara göre iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (5-yıllık lokal-bölgesel kontrol %76'ya karşın %87)<sup>(20)</sup>. ACT-I çalışmasında T2-3 tümör gibi T1 tümörlerde de benzer hazard oranı ile kemoradyoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. Bu veriler ışığında; komorbidite veya tolerans nedeniyle kemoterapi alamayacak derecede çok yaşlı olgular haricinde, T1N0 olgularda radikal kemoradyoterapi önerilmektedir.

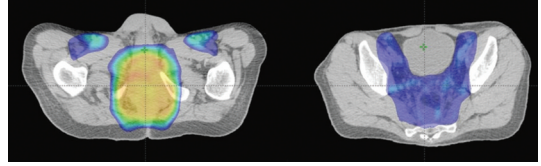
### Adenokarsinom:

Anal kanal adenokarsinomları skuamöz hücreli tipten daha agresif seyretmektedir. Yalnız kemoradyoterapi ile lokal nüks ve uzak metastaz oranları daha yüksek bulunmuştur. MD Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan retrospektif çalışmada adenokarsinom histolojide olan 16 hastanın 7'sinde nüks gözlenirken, epidermoid histolojide olan 92 hastanın 16'sında nüks gelişmiş (5-yılda oran %54'e karşın %18; p:0.004); uzak metastazlar adenokarsinom olanlarda daha fazla görülmüştür (5-yılda %66'ya karşın %10; p<0.001)<sup>(21)</sup>. Lokal ve sistemik kontrolü arttırmak için anal kanal adenokarsinomların rektum kanseri gibi tedavi edilmesi, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi (genellikle APR) yapılması ve idame kemoterapinin eklenmesi önerilmektedir<sup>(22)</sup>.

### Radyoterapi teknikleri:

Anal kanal kanserinde radyoterapi, hedef hacmin değişik boyut ve şekli nedeniyle oldukça kompleksdir. Hedef hacmin perine, dış genital organlar, rektum, ince barsak, femur başı, pelvik kemik iliği gibi çevre yapılarla yakın olması radyoterapi tekniğini daha da zorlaştırmaktadır. İlk randomize çalışmalarda iki boyutlu teknik daha sonra ise 3 boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) kullanılmıştır. Günümüzde daha konformal teknikler olan yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volumetrik ark terapi (VMAT) ile risk altındaki normal dokuların daha az doz alması ile daha az yan etki görülmekte; özellikle lokal ileri olgularda tedaviye ara verilmeden, daha kısa tedavi süresinde daha fazla doz uygulanabilmektedir (Resim-1)<sup>(23-25)</sup>. Prospektif çok merkezli RTOG-0529 faz 2 çalışmasında T2N0 hastalar IMRT ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonuçları RTOG 9811 çalışmasının en iyi kolu ile karşılaştırıldığında daha az grad 2 hematolojik (%73'e karşın %85; p:0.032), grad 3 gastrointestinal ve genitouriner (%21'e karşın %36; p:0.0082), grad 3 der-

matolojik toksisite (%23'e karşın %49; p<0.0001) görülmüştür<sup>(26)</sup>. IMRT'de keskin doz değişimleri nedeniyle daha dikkatli hedef hacim tanımlaması ve tedavi süresince radyoterapi alanlarının kontrolleri gereklidir. Bu nedenle radyoterapi hedef volüm ve profilaktik lenf nodlarının detaylı belirtildiği konturlama rehberleri oluşturulmuştur<sup>(27, 28)</sup>.



Resim 1. Skuamöz hücreli anal kanal tümürlü hastanın 7 alan IMRT doz dağılımı (Mavi: 45 Gy, Turuncu 59.4 Gy)

Optimal radyoterapi dozu ve şeması halen araştırılmakta olup; erken evre ve tam yanıt olgularda 45 Gy, T3-4 ve lenf nodu tutulumu olan, tam yanıt vermeyen olgularda 10-14 Gy ek doz ile toplam 55-59 Gy radyoterapi dozlarının uygulanması önerilmektedir. Eski radyoterapi teknikleri ile yapılan çalışmalarda akut toksisitenin rezolüsyonu, cilt ve mukoza reaksiyonlarının azaltılması ve tümörün küçülmesinin beklenmesi için eksternal radyoterapi ile boost arasında ara verilmiştir. Tedavi süresindeki bu uzamanın tedavi etkinliğine etkisi hakkında kısıtlı data olmasına karşın, verilen arada tümör hücrelerinin repopüle olduğu ve daha kısa tedavi süresi ile daha iyi sonuçların elde edildiği de bilinmektedir<sup>(29)</sup>. Bu nedenle; günümüz teknikleriyle ciddi yan etki gelişmedikçe tedavinin ara vermeden tamamlanması önerilmektedir.

### Yanıt değerlendirme:

Anal kanal tümörleri kemoradyoterapi sonrası yavaş regrese olmaktadır. Ortalama 3 aya yanıt gözlenirken, bazı tümörlerin tam yanıt göstermesi için 12 aya kadar süre geçmektedir<sup>(4)</sup>. ACT-II datasında tedavi yanıtı değerlendirilmesi 11, 18 ve 26. haftada yapılmıştır. 11. haftada tam yanıt vermeyen olguların %72'sinde 26. haftada tam yanıt tespit edilmiştir. Ayrıca, 26. haftada tam yanıt veren ve vermeyen olgular karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım (%80'e karşın %33) ve genel sağkalımın (%87'ye karşın %46) tam yanıt veren olgularda anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür<sup>(30)</sup>. Bu nedenden dolayı APR kararı için progresyon saptanmadığı sürece 26 haftanın beklenmesi önerilmektedir. Yanıt değerlendirmede en önemli yöntem fizik muayenedir. Tedavi sonrası 8. ve 12. haftalarda rektal tuşe ve inguinal lenf nodları muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Ağrı varlığında ya da yanıt değerlendirmede zorluk mevcutsa muayene anestezi altında da yapılabilir. Fibrotik dokular ve ödemi rezidü tümörden ayırmak güç

olabilir. Rezidüel hastalığı devam eden olgularda 4 haftada 1 kontrole devam edilmelidir. 8-12. haftada progresyon saptanmadığı sürece biopsi önerilmemektedir. Özellikle erken dönemde tedaviye bağlı etkiler patolojik değerlendirmeyi şaşırtabilir<sup>(31)</sup>. Tam yanıt sonrası hastaların ilk iki yılda 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir, sonrasında yılda bir kontrolü önerilmektedir.

### Sonuç:

Anal kanal kanserinin nadir görülmesine ve cerrahi tedavi ile kemoradyoterapinin birebir karşılaştırıldığı randomize bir çalışma olmamasına rağmen, kemoradyoterapi ile elde edilen iyi sonuçlar ve son 30 yılda önemli faz 3 çalışmalar ile günümüz standartları oluşturulmuştur. Radikal kemoradyoterapi %80-90 oranında tam regresyon, %15 oranında lokal nüks ve %65-75 sfinkter koruma oranları ile standart tedavi olarak yerini almıştır. APR persistan veya rekürren hastalıkta önerilmektedir. Kemoradyoterapi yanıtının heterojen olması, biyokimyasal belirteçlerin geliştirilip kişiye özel tedavi modalitelerinin oluşturulmasını teşvik etmekte ve günümüzde bununla ilgili çeşitli çalışmalar yürütmektedir<sup>(1-32)</sup>. Yeni kemoterapötik, immünoterapi veya hedefe yönelik tedavilerin entegrasyonu ve modern radyoterapi tekniklerinin kullanılması ile gelecekte daha iyi tedavi sonuçlarının elde edilmesi mümkündür.

## II. PERİANAL KANSERDE RADYOTERAPİ

Anal marjın skuamöz hücreli tümörler, anal kanalın skuamöz hücreli tümörlerinden daha az görülmesine karşın perianal bölgede en sık gözlenen tümördür. Perianal skuamöz hücreli tümörlerin lokalizasyonu, büyüklüğü ve çevre dokuların tutulumu (özellikle sfinkter) tedavi seçimi için oldukça önemlidir. T1, iyi diferansiye,

anal kanaldan ayrı bir cilt lezyonu şeklinde gelişmiş olan tümörlerde, sfinkter fonksiyonları korunabiliyorsa diğer cilt kanserlerinde olduğu gibi en az 1 cm negatif marj ile geniş lokal eksizyon yeterlidir<sup>(33)</sup>. Bu hastalar benzer başarı oranları ile radyoterapi ile de tedavi edilebilirler<sup>(34)</sup>. Cerrahi sınırlar yakın ya da pozitif, yüksek riskli histolojik bulgusu olan olgularda ise postoperatif radyoterapi önerilir<sup>(35)</sup>. Perianal tümörlerde optimum tedavi için elimizde prospektif data mevcut değildir. Ancak İngiliz ACT1 ve ACT2 çalışmalarında perianal tümörler de dahil edilmiştir. Her ne kadar tümör orijinine bağlı sonuçlar belirtilmemişse de kemoradyoterapinin etkinliği genel sonuçlarda gösterilmiştir. Daha büyük tümörlerde, sfinkter fonksiyonlarının cerrahi ile korunamayacağı durumlarda, nodal tutulum olanlarda ve tümörün köken aldığı bölge belirlenemiyorsa (anal kanal-perianal) kemoradyoterapi önerilir<sup>(36,37)</sup>. Özellikle, T3-T4 tümör, nod pozitif ve anal kanal tutulumu olanlarda pelvik lenf nodları radyoterapi alanına dahil edilir. Elektif bilateral inguinal nodal radyoterapi yüksek riskli hastalarda önerilmektedir<sup>(35)</sup>.

Perianal bölgede daha nadir görülen bazal hücreli karsinom cilt tümörleri gibi tedavi edilir. Seçilmiş bazı olgularda sadece radyoterapi uygulanması ile iyi sonuçlar bildirilmiştir<sup>(38)</sup>. Lokal eksizyon ana tedavi yöntemi olmakla birlikte, nüks gelişen veya anal kanala uzanan büyük kitlelerde radyoterapi düşünülmelidir.

Bowen Hastalığı (AIN 3) tedavisinde radyoterapi, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve farmakolojik tedavilerin etkinliği gösterilmesine rağmen geniş cerrahi eksizyon standart tedavidir<sup>(39)</sup>. Cerrahi ile kozmetik veya fonksiyon bozukluğu olacak hastalarda radyoterapi seçeneği de akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Glynne-Jones R, Rao S. *Treatment of the Primary Tumor in Anal Canal Cancers. Surg Oncol Clin N Am.* 2017; 26 (1): 73-90.
2. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. *Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum.* 1974; 17: 354-356.
3. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al.. *Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. Am J Med.* 1985; 78: 211-215
4. 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: 1115-1125
5. 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
6. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al. *Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. Cancer.* 1995; 76: 1731-1736
7. *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-ordinat-*

- ting Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996; 348: 1049-1054
8. Bartelink H, Roelofsens 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: 2040-2049
  9. 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 randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010; 102: 1123-1128.
  10. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996; 14 :2527-2539
  11. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, et al. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radiochemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol* 2011; 104: 66-71.
  12. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, et al. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281). *J Clin Oncol*. 2008; 26 (19): 3229-34.
  13. 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: 1914-1921
  14. 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: 4344-4351
  15. 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: 516-524
  16. Peiffert D, Tournier-Rangeard 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: 1941-1948
  17. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 473-487.
  18. Hatfield P, Cooper R, Sebag-Montefiore D. Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(2): 419-24
  19. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or = 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(2): 479-85.
  20. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, et al. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol* 2012; 102 (1): 62-7.
  21. Papagikos M, Crane CH, Skibber J, et al. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55 (3): 669-78.
  22. Kounalakis N, Artinyan A, Smith D, Mojica-Manoso P, Paz B, Lai LL. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16 (5): 1310-5.
  23. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011; 117: 3342-51.
  24. 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: 153-8.
  25. Han K, Cummings BJ, Lindsay P, et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 587-94.
  26. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, 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 Biol Phys*. 2013; 86: 27-33
27. 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.
28. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(5): 1455-62
29. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5061-5066.
30. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 347-356.
31. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40 (10): 1165-76.
32. Vinayan A, Glynne-Jones R. Anal cancer - What is the optimum chemoradiotherapy? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(4): 641-53
33. Welton M, Varma M. Anal cancer. In: Wolff B, Fleshman J, Beck D, Pemberton J, Wexner S, et al, eds. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer Science+Business Media; 2007: 482-500.
34. Sahai A, Kodner I J. Premalignant neoplasms and squamous cell carcinoma of the anal margin. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006; 19(2): 88-93
35. Khanfir K, Ozsahin M, Bieri S, et al. Patterns of failure and outcome in patients with carcinoma of the anal margin. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1092.
36. Balamucki CJ, Zlotecki RA, Rout WR, et al. Squamous cell carcinoma of the anal margin: the university of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 406.
37. Bieri S, Allal AS, Kurtz JM. Sphincter-conserving treatment of carcinomas of the anal margin. *Acta Oncol* 2001; 40: 29.
38. Nielasen OV, Jen sen SL. Basal cell carcinoma of the anus- aclinical study of 34 cases. *Br J Surg*, 1981; 68: 856-857.
39. Cox N H, Eedy D J, Morton C A, Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol*. 2007; 156 (1): 11-21.



# METASTATİK ANAL KANAL TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİNİN YERİ

Dr. Duygu İlke Çıkman

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

## Özet:

*Anal kanserler nadir tümörlerdir, tedavileri zordur ve prognozları oldukça kötüdür. Anal kanserlerin %90'ı skuamöz hücreli kanserlerdir (SCC). Risk faktörleri HPV ve HIV gibi virüs enfeksiyonları, kronik irritasyon, immünsupresyon ve sigaradır. Bu vakaların %10'u tanı anında metastatik iken, %10-20'si lokal hastalığı takiben metastatik hale gelmektedir. NCCN Kılavuzları, metastatik anal SCC için birinci seri tedavi olarak sisplatin ve 5FU kombinasyonunu önermektedir. ORR, yaklaşık %60, OS 12 aydır. İmmünoterapi, tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu tümörde ümit vaat etmektedir. Anti-EGFR ajanların tedaviye eklenmesi ile ilgili henüz yeterli kanıt yoktur. Klinik çalışmalar, hastalar için iyi bir seçenek olabilir.*

## Summary:

*Anal cancers are rare tumors that are difficult to treat. Prognosis is poor. Almost 90% of anal cancers are squamous cell cancers. Risk factors are HPV, HIV, smoking, chronic irritation and immunosuppression. At the time of diagnosis 10% of the cases are metastatic and 10-20% of patients develop distant metastasis following local disease. NCCN currently recommends combination of cisplatin and 5FU for the first line treatment of metastatic anal SCC. ORR is 60% and OS is 12 months. Immunotherapy is promising and many trials are still ongoing. EGFR-targeted therapies don't have enough evidence yet. Clinical trials may be a good option for these patients.*

## GİRİŞ

Anal kanal kanserleri, oldukça nadir görülen tümörlerdir ve tüm gastrointestinal kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır<sup>(1)</sup>. Anal kanal kanserlerinin %90'ını skuamöz hücreli kanserler oluşturur. Diğer anal kanser alt tipleri; malign melanom, adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerdir<sup>(2)</sup>. Erkeklerde daha sık görülür. İnsidansı yaşla beraber artmaktadır. HPV aşısının kullanıma girmesi ve HPV-ilişkili hastalıkların azalmasının beklenmesine rağmen anal kanal kanserlerinin insidansı artmaya devam etmektedir. Organ tranplantasyonu, otoimmün hastalıklara yönelik kullanılan tedaviler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi immün sistemin baskılanmasına yol açan klinik durumlar anal kanserleri artırır<sup>(3,4)</sup>. Hastaların büyük çoğunluğu lokal ileri [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

hastalık şeklinde prezente olur ve eşzamanlı kemoradyoterapi ile etkin biçimde tedavi olur. Bu evrelerdeki hastalıkta cerrahi; abdominal perineal rezeksiyon (APR) yalnızca kurtarma tedavisi için saklanmalıdır<sup>(5,6)</sup>.

Metastatik anal kanal kanserleri oldukça az görülmektedir. Farkındalığın az olması, anal kanserlerin geç tanı almasında önemli bir faktördür. Bunun yanı sıra hastaların hastalıklarının ve şikayetlerini "utanç verici" olarak tanımlaması ve HIV ile sıklıkla ilişkili olması doktor başvurularının azalmasında ve gecikmesinde önemli bir faktördür. Tanı anında ekstrapelvik metastazların görülme sıklığı %10 iken lokal hastalığı takiben uzak metastaz gelişme sıklığı %10-20'dir<sup>(7)</sup>. Metastatik hastalığın prognozu oldukça kötüdür. Uzak metastazı olan hastaların yalnızca %10 kadarı 2 yıl ya da daha



uzun yaşar<sup>(8)</sup>. Anal kanal tümörlerinin görülme sıklığının az olması nedeniyle bu evredeki hastalığın tedavisi için yapılmış prospektif çalışma bulunmamaktadır. Metastatik evrede tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde elimizdeki kanıtlanmış veriler küçük faz 2 çalışmalara, retrospektif serilere ve vaka raporlarına dayanmaktadır. Metastatik hastalıkta tedavinin temel yapıtaşı kemoterapidir. Hastanın öncesinde erken evre hastalık için almış olduğu tedaviler, hastaliksız geçen süre, hastanın performans durumu ve hasta isteği tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) metastatik skuamöz hücreli anal kanserler için birinci seri tedavi olarak sisplatin ve 5FU kombinasyonunu önermektedir. Ortalama yanıt oranları (ORR) yaklaşık %60, ortalama sağkalım 12 aydır<sup>(9)</sup>.

NCCN'in bu önerisine temel oluşturan en önemli çalışma, 19 hastanın sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> ve 5 günlük infüzyonel FU 1 g/m<sup>2</sup>/gün protokolü ile tedavi edilmesi ile %66 yanıt oranı elde edildiği göstermiştir. Bu vakaların 4'ünde stabil hastalık, 11'inde parsiyel yanıt ve 1 hastada tam yanıt gözlenmiştir<sup>(10)</sup>.

Farklı anatomik yerleşimli ileri evre skuamöz hücreli kanserlerde yapılan bir faz 2 çalışmada; anüsün skuamöz hücreli kanserine sahip 7 hasta dahil edilmiştir. Karboplatin, paklitaksel ve sürekli infüzyon 5FU verilen bu vakaların 2'sinde tam yanıt olmak üzere 4 hastada yanıt görülmüştür. Tam yanıt gözlenen vakalarda primer tümör lojuna radyoterapi uygulanmıştır. Ortanca yanıt süresi ise 26 ay (10-63 ay) olarak belirlenmiştir<sup>(11)</sup>.

InterAACT (NCT02051868) metastatik anal kanal SCC tanısı olan hastalarda 5FU ile cisplatin kombinasyonunun karboplatin ve paklitaksel kombinasyonunun karşılaştırıldığı ilk Faz 2 prospektif randomize klinik çalışmadır. Bu çalışma halen hasta alınma devam etmektedir<sup>(12)</sup>. Sonuçlarının standart protokolün belirlenmesinde önemli olacağı düşünülmektedir.

Küçük bir vaka serisinde metastatik anal SCC 3 vakaya TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin) protokolü uygulanmış ve tüm vakalarda tam yanıt gözlenmiştir; sonrasında 4.-6.- 36. ay takiplerinde de hastaliksız izlenmektedirler<sup>(13)</sup>.

2000-2012 yılları arasındaki 77 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada 42 hasta 5FU- sisplatin, 24 hasta karboplatin-paklitaksel, 11 hasta ise alternatif rejimlerle tedavi edilmiştir. Tüm hastaların ortalama hastaliksız sağkalımı (PFS) 7 ay, ortalama genel sağkalım (OS) süresi ise 22 aydır. Cerrahi ya da ablatif girişimlerin uygulandığı grupta PFS ve OS avantajının da olduğu belirlenmiştir. İleride bu konudan daha detaylı bahsedilecektir<sup>(2)</sup>.

Mitomisin C ve 5FU, birinci seri tedavi seçeneklerinden sağkalım üzerine olumlu etkileri olan bir başka alternatif kombinasyon tedavidir. Sekiz vakanın dahil edildiği retrospektif bir seride üç vakanın tümör boyutunda azalma, performans durumunda düzelme ve ağrı şikayetinde azalma gözlenmiştir<sup>(14)</sup>.

### Metastatik Hastalıkta Lokorejyonel Tedavi

Metastazların en sık görüldüğü yer karaciğerdir. Özellikle izole karaciğer metastazı olan hastalarda lokal tedaviler önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak kolorektal kanserin ya da nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarına yapılan lokal cerrahi ya da ablatif girişimlerin yararını gösteren çok sayıda kanıt olmasına rağmen anal kanserlerin karaciğer metastazlarına yönelik girişimlerin etkinliğini gösteren çalışmalar kısıtlıdır.

Bir retrospektif analizde multidisipliner yaklaşımla metastazlara yönelik cerrahi ya da RFA (radyofrekans ablasyon) uygulanan grupta PFS 16 ay (%95 CI: 9.2-22.8) iken yalnızca palyatif kemoterapi alan grupta 5 aydır (%95 CI: 3.5-6.5) (p<0.001). OS avantajı daha belirgin olup multidisipliner yaklaşım uygulanan grupta 53 ay (%95 CI: 28.3-77.6) iken palyatif kemoterapi kolunda 17 aydır (%95 CI: 13.9-20.1) (p<0.001). Karaciğer metastazları olan 27'si metastatik anal kanser olan 52 olguda yapılan hepatik rezeksiyon (n=47), radyofrekans ablasyon (n=3) ya da her iki modalitenin birlikte kullanılmasının (n=2) sonuçları incelendiğinde yalnızca anal SCC tanılı hastaların genel sağkalımının 22,3 ay ve hastaliksız sağkalımının 9,6 ay olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz yapıldığında hepatik metastazların >5 cm olması ve cerrahi sınır pozitifliğinin rekürens oranını iki kat artırdığı gözlenmiştir<sup>(15)</sup>. Bu veriler izole hepatik metastazı olan bir grup hastanın rezeksiyondan fayda göreceğini düşündürmektedir ancak uygun hastaları belirlemek için gerekli kriterler henüz net olarak tanımlanamamıştır.

İzole paraaortik lenf nodu tutulumu nadir görülmele birlikte evre 4 hastalık olarak kabul edilmektedir. Tedavisi konusunda net bir yaklaşım bulunmamaktadır. En faydalı olduğu düşünülen yaklaşım veriler kısıtlı olsa da definitif kemoradyoterapidir<sup>(16)</sup>.

### Hedefe Yönelik Ajanların Yeri

Anal kanal SCC vakaları gerek radyosensitif tümörler olmaları, gerekse HPV enfeksiyonu ile ilişkisi sebebiyle serviks ve baş-boyun tümörlerine benzerlik göstermektedir. Bu tümörlerin tamamında genel olarak epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aşırı ekspresyonu görülür. Yapılan birçok çalışmada, invaziv anal

SCC patoloji materyallerinin %90-100'ünde immünohistokimyasal analiz ile EGFR aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. EGFR aşırı ekspresyonu ile onkojenik HPV arasında korrelasyon olduğu gösterilmiştir. HIV pozitifliğinin de EGFR ekspresyon düzeylerini arttırdığı ve karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. EGFR ekspresyonunun daha kötü klinik sonlanımının olduğu gösterilmiştir. Hangi hastaların anti-EGFR tedaviden fayda göreceğinin belirlenmesi için çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Çalışmaların çoğu lokal ileri hastalıkta sürdürülmektedir. Anal SCC'de EGFR yolağını hedeflemenin biyolojik olarak kanıtlanmış bir mantığı olmasından yola çıkarak metastatik hastalıkta da anti-EGFR ajanların kullanımı ile ilgili faz 2 çalışmaları planlanmaktadır. Bugüne dek anti-EGFR ajanların metastatik anal kanserde kullanımını kanıtlayan veri bulunmamaktadır.

### Anal Kanserlerde İmmünoterapinin Yeri

Organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklara yönelik kullanılan tedaviler, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi immün sistemin baskılanmasına yol açan klinik durumlar anal kanal epitelindeki HPV klirensini azaltacağı ve virüsün DNA'ya entegre olmasını önleyemeyeceği için onkogenezi artırır<sup>(17)</sup>. HPV aşılması bu süreci önleyeceği için anal kanser insidansını azaltması beklenmektedir. Buna karşın HPV aşılmasına karşın anal kanser insidansı hala artmaktadır<sup>(18)</sup>.

Kemorefrakter metastatik anal kanal SCC hastalarının da yürütülen küçük prospektif bir faz 2 çalışmada nivolumab (PD-1 hedef alan monoklonal antikor) ile umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir<sup>(19)</sup>. Nivolumab 3mg/kg dozunda 14 günde bir uygulanan bir moleküldür, PD-L1 ekspresyonu bakılması gerekmemektedir. Ancak çalışma sonuçları değerlendirildiğinde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu fazla olan grupta sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ortalama PFS 3,9 aydır. Yan etki profili kemoterapiden oldukça farklı olup diğer tümörlerde immünoterapi kullanımları ile aşına olunan yan etkilerle karşı karşıya kalınmaktadır. Bu yan etkiler; anemi, halsizlik, döküntü, hipotiroidi ve pnömonittir.

HIV-pozitif solid tümörlerde Nivolumab ve ipilimumabın birlikte kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir klinik çalışma ve ile pembrolizumabın tek ajan olarak

kullanıldığı bir klinik çalışma halen hasta alımına devam etmektedir. Kemoterapi etkinliğinin sınırlı olduğu ve etkin protokollerin net ortaya konmadığı düşünülürse uygun hastaların bu ve benzeri klinik çalışmalara dahil edilmesi uygun bir seçenek gibi gözükmektedir.

### ANAL ADENOKARSİNOM

Anal kanalın primer adenokarsinomu oldukça nadirdir. Rektumun adenokarsinomundan da anal kanserin skuamöz hücreli karsinomundan da daha kötü prognozudur<sup>(20)</sup>. Tedavisinde genel olarak rektum adenokarsinomu tedavisinde geçerli olan protokoller uygulanmaktadır<sup>(21)</sup>.

### ANAL MELANOM

Anal melanom tüm anal kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Anal lezyonları her zaman rektal melanomdan ayırt etmek mümkün değildir. Anorektal lezyonların %33'ü anal kaynaklıdır. %25'inde ayırım yapmak mümkün olmamaktadır<sup>(22)</sup>. Metastatik anal melanom olgularında kısıtlı veri bulunmaktadır. Genel olarak mukozal melanomların %10 kadarında BRAF mutasyonu, %25'inde de KIT amplifikasyon ya da mutasyonu görülmektedir. Bu olgularda hedefe yönelik ajanların kullanımı mümkündür. BRAF mutasyonu olan olgularda vemurafenib ve dabrafenib gibi BRAF inhibitörlerine, MEK inhibitörü olan trametinib ve kobimetinibin eklenmesi ile olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Aynı şekilde KIT mutasyonu saptanan olgularda da imatinib önemli bir tedavi seçeneğidir. Mukozal melanomda ipilimumabın randomize çalışması olmasa da sağkalıma katkısı olduğu bazı çalışmalar ile gösterilmiştir. Anti-PD1 ajanlardan nivolumab ve pembrolizumabın kutanöz melanomda etkinliğinin benzer şeklinde kutanöz ve akral melanomda da görüldüğü saptanmıştır. Mukozal melanomda nivolumabın tek başına kullanımı gibi nivolumab ile ipilimumabın kombine kullanımı da uygun bir seçenektir; ancak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir<sup>(23-25)</sup>.

Sonuç olarak anal kanserlerde halen etkin tedavi seçenekleri belirlenememiştir, yeni çalışmaların sonuçları uygun protokollerin belirlenmesinde faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 7-30.
2. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. *The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal*. *Oncotarget* 2014; 5: 11133-42.
3. 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; 101: 281-288
4. Sunesen KG, Nørgaard M, Thorlacius-Ussing O, et al. *Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005*. *Int J Cancer* 2010; 127: 675-84
5. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. *Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases*. *Cancer*. 1984; 54: 114-125.
6. Eng C, Abbruzzese J, Minsky BD. *Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach*. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004; 13: 309-320
7. Eng C. *Anal cancer: current and future methodology*. *Cancer Invest* 2006; 24: 535-44
8. R. Glynne-Jones et al. *Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Radiotherapy and Oncology*. 2014; 111.3: 330-339
9. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_glsf\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_glsf_guidelines.asp)
10. C. Faivre, P. Rougier, M. Ducreux et al. *5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer*. *Bulletin du Cancer*. 1999; 86 (10): 861-865.
11. J. D. Hainsworth, H. A. Burris III, A. A. Meluch, M. N. Baker, L. H. Morrissey, and F. Anthony Greco. *Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial*. *Cancer*. 2001; 92 (3): 642-649.
12. *International Multicentre Study in Advanced Anal Cancer Comparing Cisplatin Plus 5 FU vs Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel (InterAACT) 2014 Clinicaltrials.gov*
13. D. V. Golub, A. C. Civelek, and V. R. Sharma. *Case report; a regimen of taxol, ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal*. *Chemotherapy Research and Practice*. 2011; 2011.
14. M. J. Greenall, G. B. Magill, S. H. Q. Quan, and J. J. DeCosse. *Recurrent epidermoid cancer of the anus*. *Cancer*. 1986; 57 (7): 1437-1441.
15. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW, et al. *Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis*. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2807.
16. Hodges JC, Das P, Eng C, et al. *Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 791.
17. Morris VK, Rashid A, Rodriguez-Bigas M, et al. *Clinicopathologic Features Associated With Human Papillomavirus/p16 in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal*. *Oncologist* 2015; 20: 1247-52.
18. Morris, Van; Eng, Cathy. *Summary of emerging targets in anal cancer: the case for an immunotherapy based-approach*. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2016, 7.5: 721.
19. Morris VK, Ciombor KK, Salem ME, et al. *NCI9673: A multi-institutional eTCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA) (abstract)*. *J Clin oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3503).
20. Franklin RA, Giri S, Valasareddy P, et al. *Comparative Survival of Patients With Anal Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma of the Anus, and Rectal Adenocarcinoma*. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 47.
21. Basik M, Rodriguez-Bigas MA, Penetrante R, Petrelli NJ. *Prognosis and recurrence patterns of anal adenocarcinoma*. *Am J Surg* 1995; 169: 233.
22. Cagir B, Whiteford MH, Topham A, et al. *Changing epidemiology of anorectal melanoma*. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1203.
23. Larkin J, D'Angelo SP, Sosman JA, et al. *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination with Ipilimumab in the Treatment of Advanced Mucosal Melanoma*. *Society for Melanoma Research 2015 conference*.
24. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. *The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma*. *Cancer* 2016; 122: 3354.
25. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis*. *J Clin Oncol* 2017; 35: 226.



**AJCC**  
**KANSER EVRELEME ATLASI**

**2013**

**ÇEVİRİ EDİTÖRÜ**

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.



### DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Bu bölümdeki TNM tanımları ve evre grupları altıncı baskıdan bu yana değişmemiştir.
- Anal kanal ve anal karsinomlar için sınırların tanımı netleştirilmiştir.
- Tümörlerde bildirilen insan papilloma virüs durumu dahil edilmiştir.

### ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

- C21.0 Anüs
- C21.1 Anal kanal
- C21.2 Kloakojenik zon
- C21.8 Rektum, anüs ve anal kanalın örtüşen lezyonları

### ICD-0-3 HİSTOLOJİ KOD SINIRLARI

8000-8152, 8154-8231, 8243-8245, 8250-8576, 8940-8950, 8980-8981

### ANATOMİ

**Primer Bölge.** Anal kanalın anatomik alt bölümleri Şekil 15.1'de gösterilmiştir. Anal kanal rektumun anal sfinkter kompleksinin (dijital rektal muayenede anorektal halka olarak palpe edilen veya dentat çizginin yaklaşık 1-2 cm proksimali) püborektal askıya girdiği bölgede başlayıp skuamöz mukozanın perianal deri ile birleştiği ve kabaca intersfinkterik oluk ya da internal sfinkter kasının en dış kenarına denk gelen bölgede sonlanmaktadır. Anal kanalın en proksimal tarafı içerisinde skuamöz metaplazinin de görülebildiği kolorektal mukoza ile örtülüdür. Bu bölge metaplazi tarafından tutulduğunda transformasyon zonu olarak ta adlandırılabilir. Makroskopik olarak görünen dentat çizginin hemen proksimalinde ince bir ürotelyuma benzeyen değişici hücreli mukoza hattı bulunmaktadır. Püborektalisin üst ucundan dentat çizgiye kadar uzanan anal kanalın proksimal bölümü yaklaşık 1-2 cm'dir. Dentat çizgi bölgesinde anal bezler mukoza içerisinde sıklıkla internal sfinkterden intersfinkterik plana doğru uzanmaktadır. Anal kanalın distal bölümü perianal deri ile birlikte dentat çizgiden mukokütanöz bileşkeye uzanmaktadır ve epidermal eklerden (kıl folikülleri, apokrin bezler ve ter bezleri) yoksun nonkeratinize skuamöz epitel ile örtülüdür.

Anorektal bileşkede kesişen karsinomların anatomik kaynağını belirlemek problemlidir. Evreleme amacıyla, merkezi dijital rektal muayeneden dentat çizgiden 2 cm'den daha proksimal veya anorektal halkanın proksimalindeki lezyonlar rektal kanser olarak kabul edilirken merkezi 2 cm

veya daha yakın yerleşimli lezyonlar anal kanal kanseri olarak adlandırılmaktadırlar. Anal kanal kanserlerinde olduğu gibi dentat çizginin ötesine uzanan rektal kanserler için yüzeyel inguinal lenf nodları metastatik yayılım için riskli nodal bölgelerdir ve cN/pN incelemesinde dahil edilmelidirler.

**Bölgesel Lenf Nodları.** Anal kanserlerin lenfatik drenajı ve nodal tutulumu primer tümörün yerleşimine bağlıdır. Dentat çizginin üstündeki tümörler primer olarak anorektal, perirektal ve paravertebral nodlara yayılırken dentat çizginin aşağısındaki tümörler primer olarak yüzeyel inguinal nodları tutmaktadırlar.

Bölgesel lenf nodları şunlardır (Şekil 15.2):

Perirektal

Anorektal

Perirektal

Lateral sakral

İnternal iliak (hipogastrik)

İnguinal

Yüzeyel

Diğer nodal gruplar uzak metastaz bölgelerini temsile etmektedirler.

**Metastatik Bölgeler.** Anüs kanserleri her organa metastaz yapabilir ancak karaciğer ve akciğerler en sık tutulan uzak organlardır. Abdominal kavitenin tutulumu olağan değildir.

## PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Anal kanal karsinomunun evrelere göre gözlenen 5-yıllık sağkalım oranları evre I için %69.5 (n = 637), evre II için %61.8 (n = 1.711), evre IIIA için %45.6 (n = 453), evre IIIB için %39.6 (n = 495) ve evre IV için %15.3'tür (n = 285).

Anal kanal kanseri için her bir evre grubu içerisinde 5-yıllık sağkalım oranları histolojik tipe belirgin bir şekilde değişmektedir. Her bir evre grubunda skuamöz hücreli karsinomlu hastalar için sağkalım oranları non-skuamöz tümörlerden daha iyidir.

Skuamöz hücreli karsinomun keratinize büyük hücreli, non-keratinize büyük hücreli ve bazaloid tip gibi tarihi histolojik varyantları prognostik fark göstermemektedirler. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü jenerik "skuamöz hücreli karsinom" teriminin anal kanalın tüm skuamöz hücreli tümörlerinde kullanılmasını önermektedir. Anal kanal karsinomunun non-skuamöz histolojileri adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, küçük hücreli karsinom (yüksek gradlı nöroendokrin karsinom) ve undiferansiye karsinomu içermektedir.

İnsan papilloma virüs (HPV) anal kanserde bir etiyolojik ajan olabilir. Kanser kayıtlarında HPV'yi not etmek önemlidir.



## TNM TANIMLAMALARI

### Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ [Bowen hastalığı, yüksek gradlı skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) anal intraepitelyal neoplazi II-III (AIN II-III)]
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör (Şekil 15.3)
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör (Şekil 15.4)
T3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük tümör (Şekil 15.5)
T4	Herhangi bir boyutta çevre organlara (vajen, üretra, mesane* vs) invaziv tümör (Şekil 15.6)

\*Not: Rektal duvar, perirektal cilt, subkütan doku veya sfinkter kaslarının direkt invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaz.

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

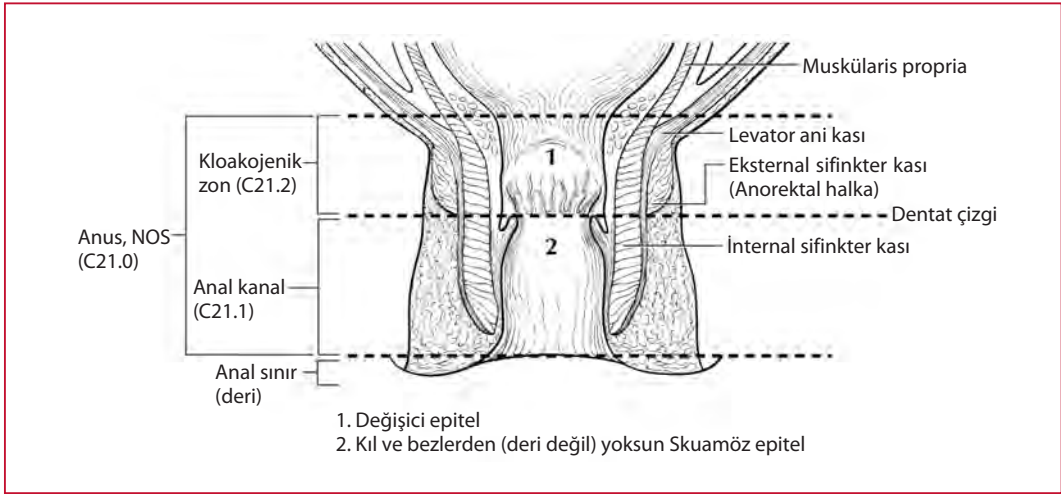
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Perirektal lenf nodlarına metastaz var (Şekil 15.7)
N2	Aynı taraf internal iliak ve/veya inguinal lenf nodlarına metastaz var (Şekil 15.8A, B)
N3	Perirektal ve inguinal lenf nodlarına ve/veya bilateral internal iliak ve/veya inguinal lenf nodlarına metastaz var (Şekil 15.9A-C)

### Uzak Metastaz (M)

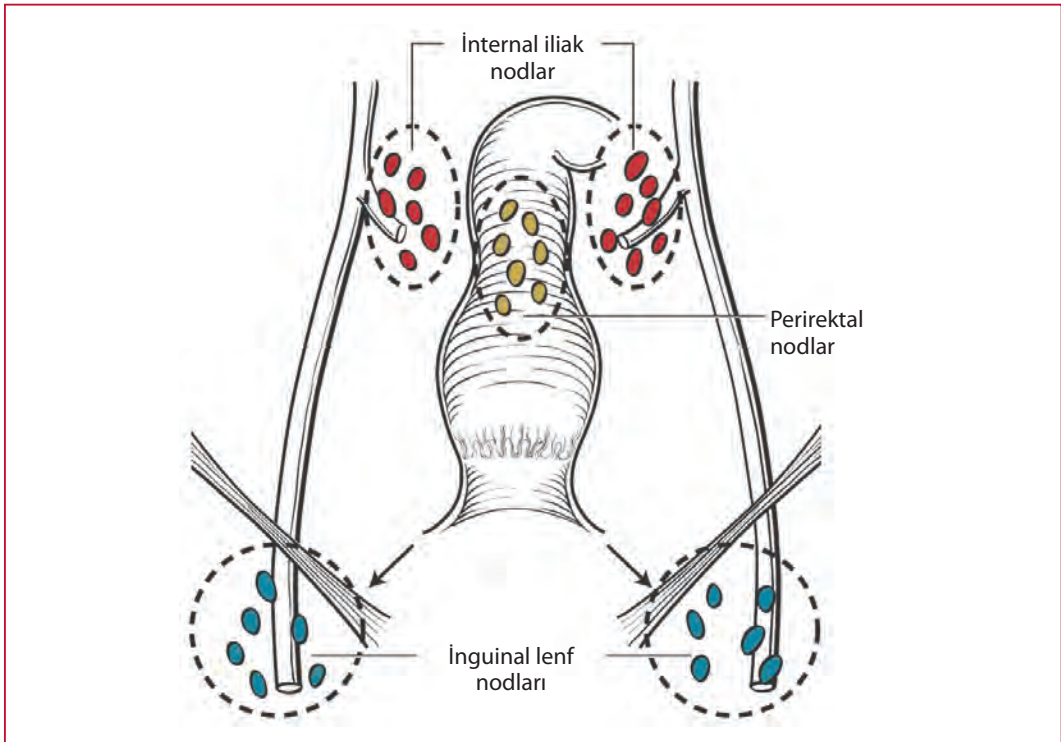
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

### ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

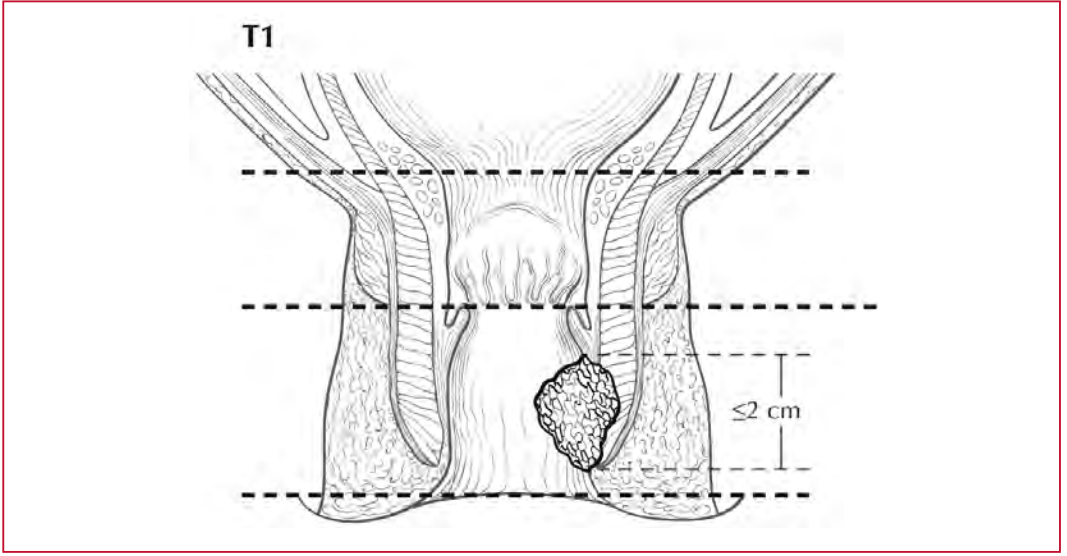
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Herhangi T	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1



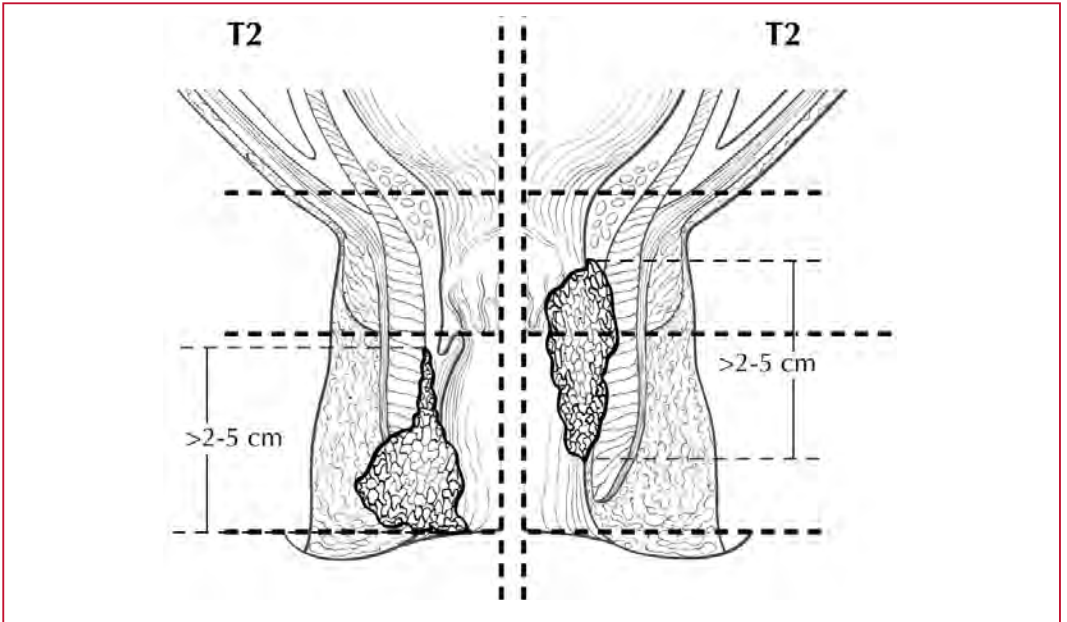
**ŞEKİL 15.1.** Anüsün anatomik alt bölgeleri. Perianal bölge ve vulvar zon epiteli HPV ve diğer deri enfeksiyonlarında olduğu gibi skuamöz karsinomlar için risk altındadır. Bunlar düşük malignite potansiyeline sahip olsalar da sıkıntılı olabilirler. Kadınlarda, problem oluşturabilecek perivulvar skuamöz karsinoma neden olabilecek hastalıklar vardır. Erkeklerde, HIV pozitif hastalıkta ve muhtemelen HPV pozitif hastalıkta skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilecek kondilomlar olabilir.



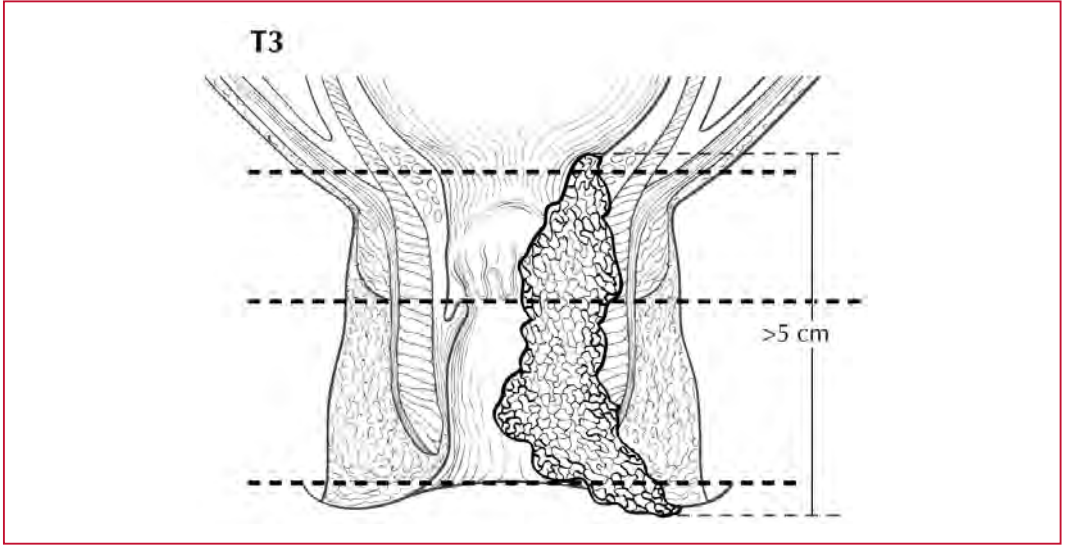
**ŞEKİL 15.2.** Anüsün bölgesel lenf nodları



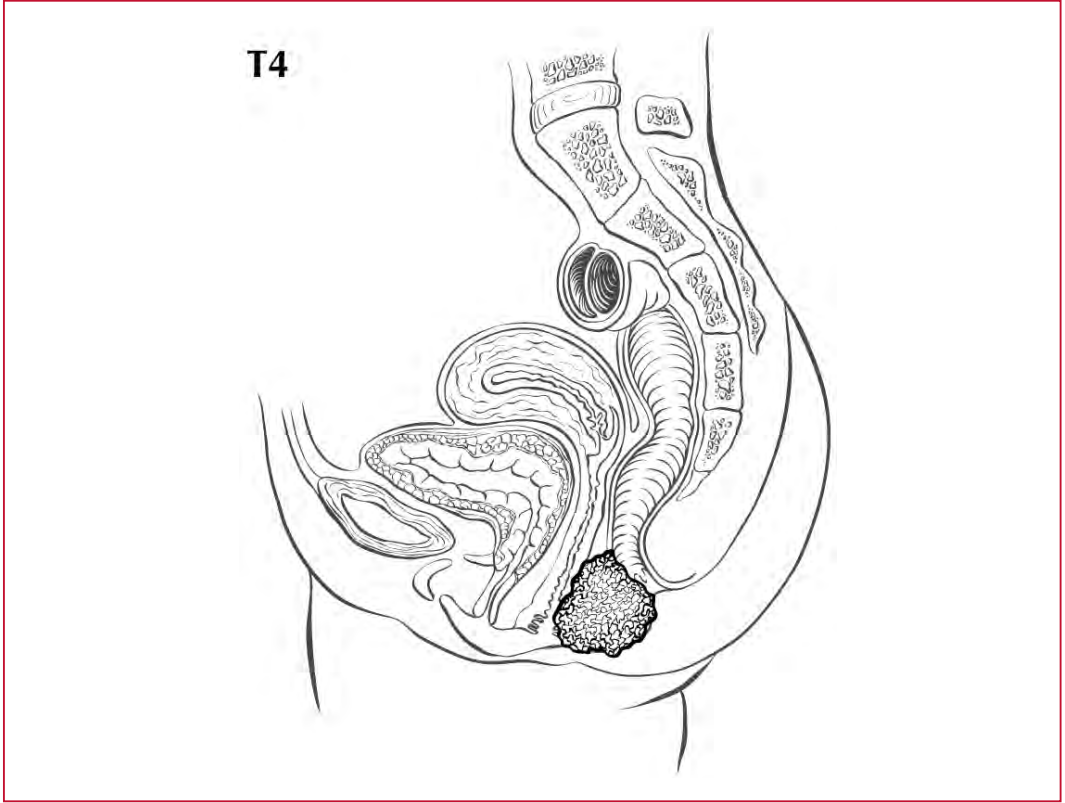
**ŞEKİL 15.3.** T1, en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör olarak tanımlanmaktadır.



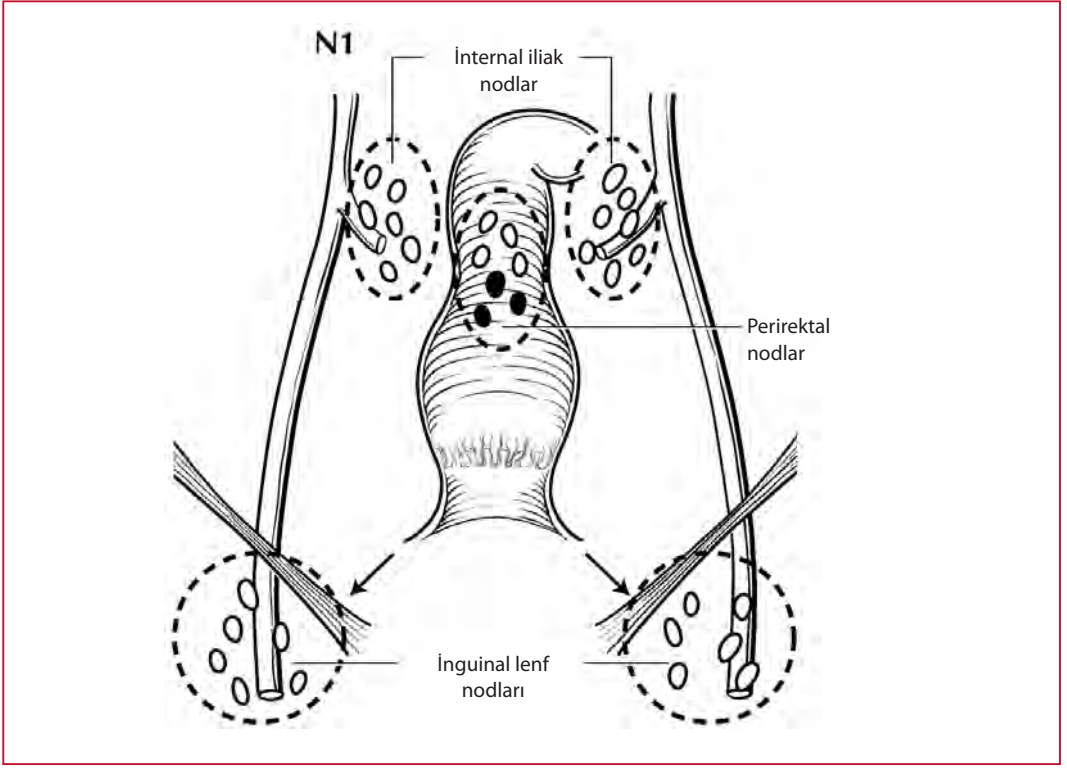
**ŞEKİL 15.4.** En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör olarak tanımlanan T2'nin iki görünümü. Şemanın sağında tümör dentat çizginin üstüne uzanmaktadır.



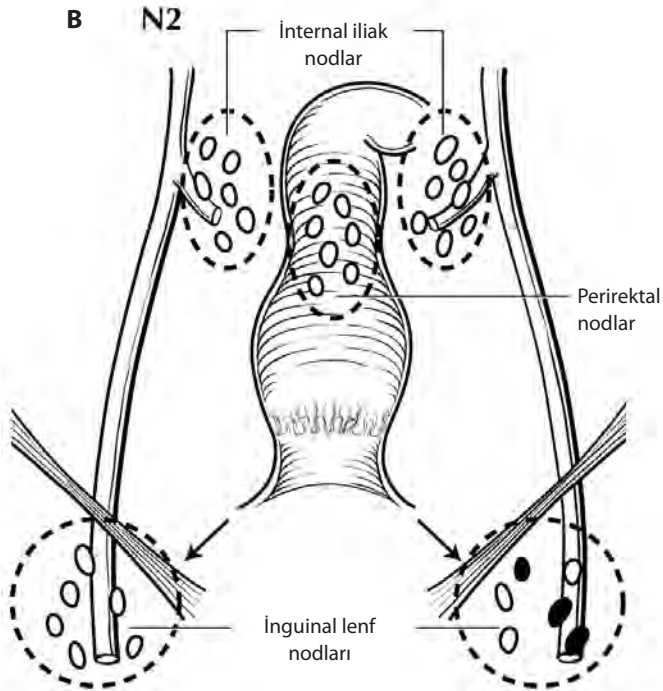
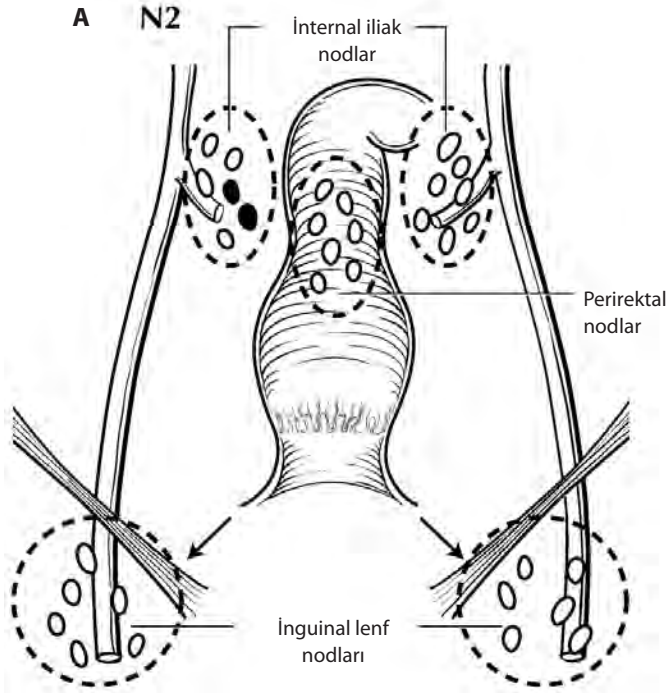
**ŞEKİL 15.5.** T3 en büyük boyutu 5 cm'den büyük tümör olarak tanımlanmaktadır.



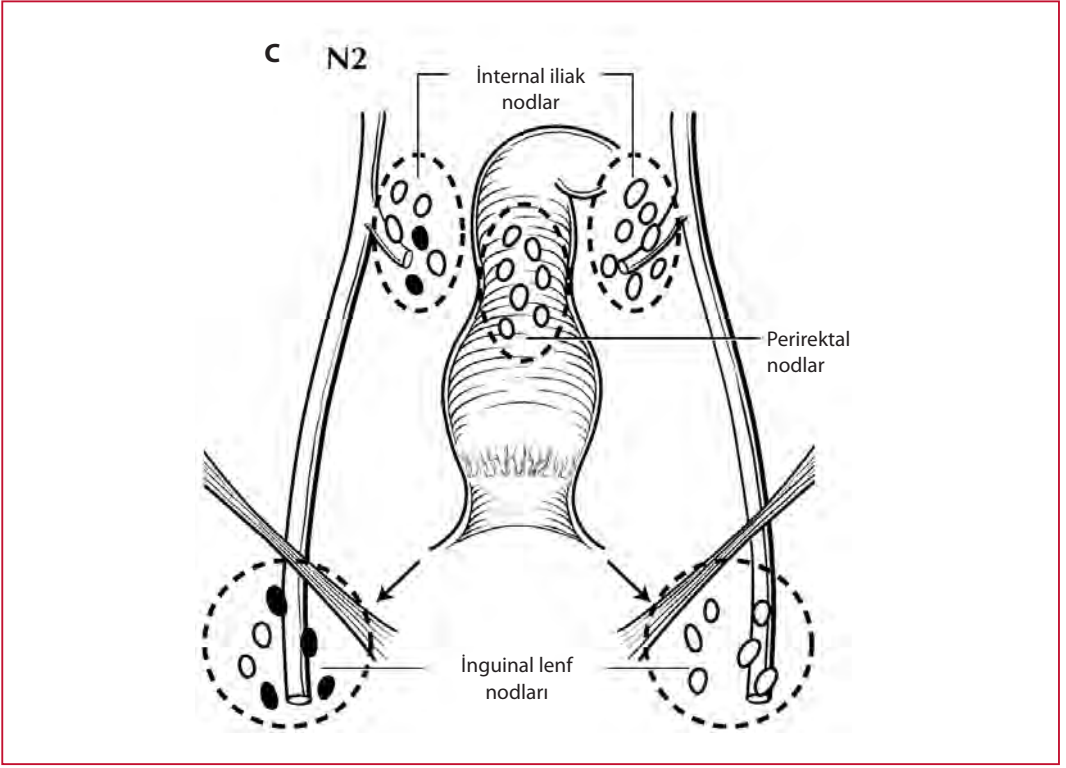
**ŞEKİL 15.6.** T4 herhangi bir boyutta çevre organlara invaze tümör olarak tanımlanmaktadır örn. vajen (görüldüğü gibi), üretra, mesane\* vs). Not: Rektal duvar, perirektal cilt, subkütan doku veya sfinkter kaslarının direk invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaz.



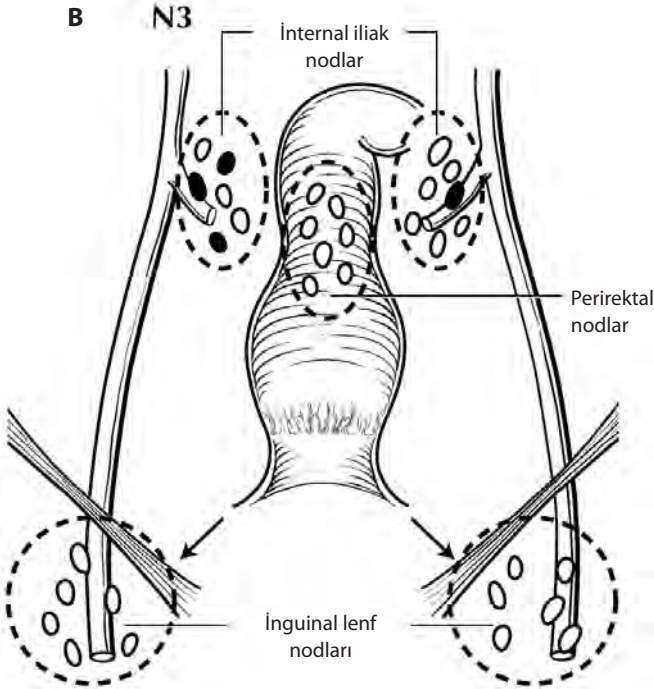
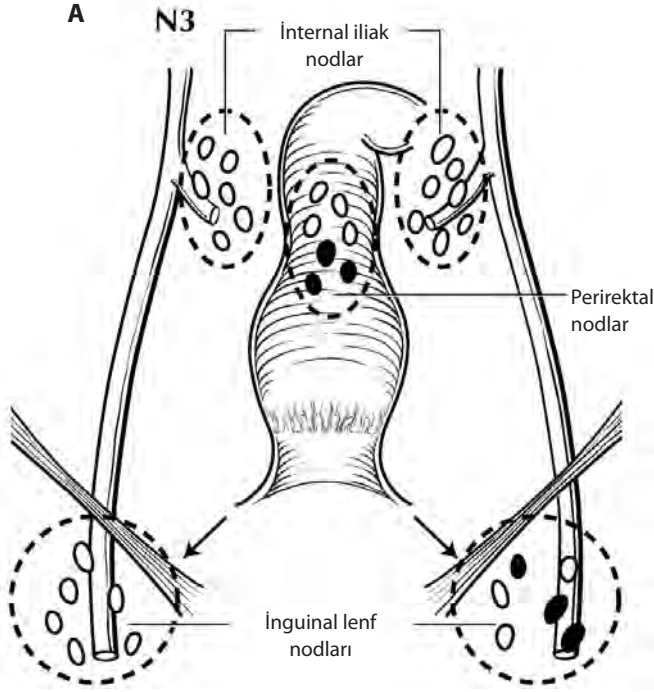
**ŞEKİL 15.7.** N1 Perirektal lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 15.8.** (A) N2 Aynı taraf internal iliak nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır. (B) N2 inguinal lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır.

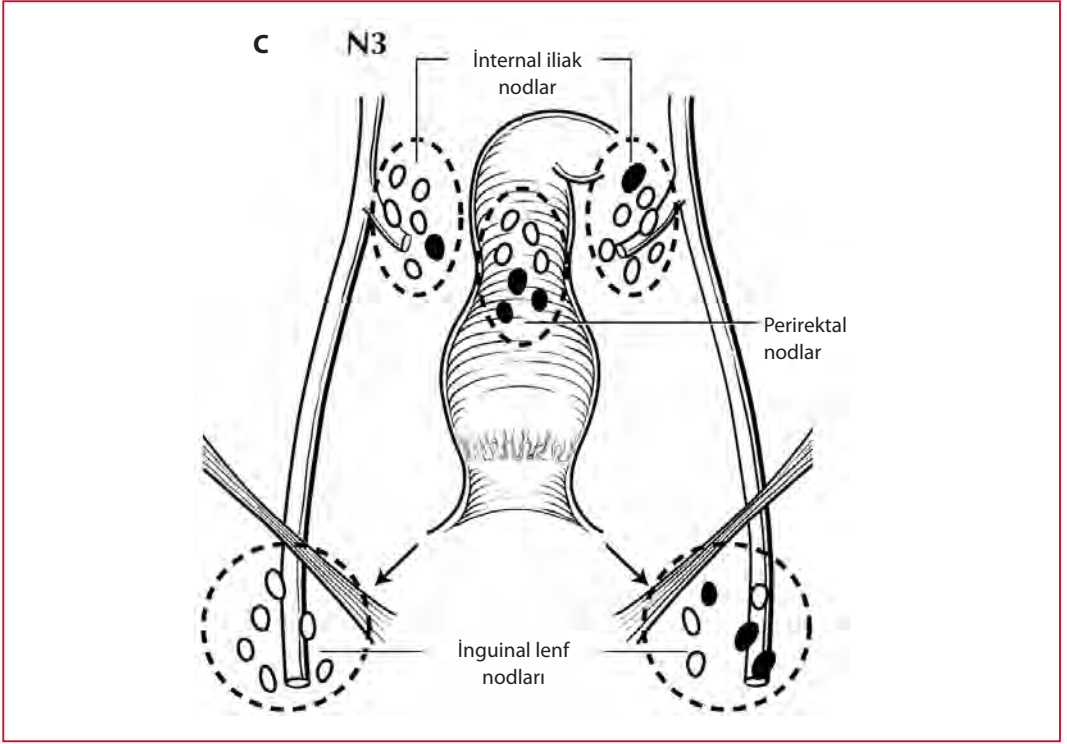


**ŞEKİL 15.8.** (devam) (C) N2 Aynı taraf internal iliak ve inguinal lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 15.9.** (A) N3 Perirektal ve inguinal lenf nodlarına ve/veya bilateral internal iliak ve/veya inguinal lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır. (B) N3 bilateral internal iliak lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır.





**ŞEKİL 15.9.** N3 bilateral internal iliak ve inguinal lenf nodlarına metastaz olarak tanımlanmaktadır.

### **PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)**

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli Yok

Klinik olarak önemli HPV durumu



## Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSİ Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayının içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In .....(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

### ÇEVİRİ KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

### MAKALE

**Konu yazarı:** makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI



[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)