



CAPÍTULO 12

Câncer de canal anal

Isabella Rocha França Longo Staino

Maria Helena Cruz Rangel da Silva

Mirela Souto Brito

Ricardo Cembranelli Teixeira

1. Introdução

O câncer de canal anal é uma neoplasia associada à infecção pelo HPV, de incidência rara, correspondendo a menos de 3% dos tumores do trato digestivo nos Estados Unidos¹. O Instituto Nacional do Câncer (Inca) não divulga a estimativa de novos casos e, conseqüentemente, os dados demográficos de câncer de ânus no Brasil são escassos. A incidência mundial nos últimos anos tem aumentado, o que pode estar associado ao aumento no número de infectados pelo HPV, por HIV e por outras condições imunossupressoras².

Do ponto de vista epidemiológico, o câncer anal se assemelha mais aos tumores genitais do que aos tumores do trato digestivo^{3,4}. Além de fatores ligados à exposição sexual, o tabagismo também é considerado fator de risco. Com o número de casos em ascensão, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda o rastreamento para câncer de canal anal em pacientes de alto risco para o desenvolvimento da doença, com destaque para homens maiores que 35 anos HIV-positivos⁵. É interessante destacar que homens que fazem sexo com homens, mesmo que HIV-negativos, têm maior risco de desenvolver câncer de canal anal⁶.

O tipo mais comum de neoplasia do canal anal é o carcinoma de células escamosas, objeto de discussão deste capítulo⁴. Adenocarcinomas de canal anal são entidades muito raras e devem ser encarados como oriundos das porções distais do reto⁷. A diferenciação dos tumores de pele na transição da pele com a margem anal pode ser um grande desafio.

A apresentação clínica mais comum é o sangramento anal, ocorrendo em quase metade dos pacientes, mas dor anal e tenesmo também são sintomas frequentes⁸.

2. Estadiamento

O estadiamento deve ser realizado por exame físico, com ênfase na palpação de linfonodos inguinais, toque retal e exame vaginal para mulheres, além de tomografias de tórax e de abdômen superior e ressonância de pelve. Não há consenso sobre o papel do PET no estadiamento inicial, porém há trabalhos mostrando que o PET pode mudar a proposta de tratamento em mais da metade dos casos⁹.

3. Tratamento

Apesar de não haver estudos randomizados comparando cirurgia com quimiorradioterapia (QTRT), o tratamento combinado deve ser a primeira escolha pela alta chance de cura e preservação de esfíncter. No entanto, a ressecção pode ser considerada em casos selecionados, desde que não haja comprometimento funcional.

No passado, o padrão-ouro no tratamento desses tumores era a ressecção abdominoperineal. Posteriormente, a terapia cirúrgica exclusiva cedeu lugar ao tratamento concomitante com QTRT, baseando-se no estudo clássico de Nigro *et al*¹⁰. Alguns estudos randomizados, como o EORTC e o The Anal Cancer Trial Working Party of the United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research, avaliaram o benefício da quimioterapia em combinação com o tratamento radioterápico. Os pacientes que receberam terapia combinada apresentaram menor taxa de recorrência local (39% *versus* 61%), maior taxa de resposta patológica completa (80% *versus* 54%), menor necessidade de colostomia e maior sobrevida livre de progressão (SLP)^{11,12}.

O benefício da adição da mitomicina (MMC) ao esquema de 5-FU e RT foi avaliado pelo estudo fase III do RTOG. Após quatro a seis semanas, 7,7% dos pacientes que receberam a droga permaneceram com biópsia retal positiva *versus* 15% do grupo do 5-FU isolado. Além disso, o braço experimental apresentou menor taxa de colostomia (9% *versus* 22%, $p = 0,002$), maior sobrevida livre de colostomia (71% *versus* 59%, $p = 0,01$) e maior sobrevida livre de doença (73% *versus* 51%, $p = 0,0003$), apesar de não ter havido ganho em sobrevida global (SG) em quatro anos¹³.

O regime Nigro consiste em 5-FU infusional de 1.000mg/m² no D1 a D4 e no D29 a D32 associado a MMC 10mg/m²-15mg/m² no D1 concomitante à RT¹⁴. Diversas séries já mostraram que a estratégia do tratamento combinado, mesmo que com esquemas diferentes do Nigro, garantem um satisfatório controle da doença, com SG em cinco anos de 72% a 89%, recorrência local de 14 a 37% e sobrevida livre de colostomia em cinco anos de 70% a 86%¹⁵⁻²¹. Na prática, em virtude da indisponibilidade recente da MMC no mercado brasileiro, muitos pacientes acabam recebendo 5-FU ou capecitabina com cisplatina associada à RT. Portanto, caso não seja viável a utilização de MMC, uma opção válida é a substituição pela cisplatina no D1 e no D29, apesar de os estudos mostrarem que não houve superioridade nem melhor perfil de toxicidade, exceto maior número de eventos adversos graus 3 e 4 para o grupo da mitomicina²².

Alguns estudos de fase II mostraram que é viável substituir 5-FU pela capecitabina, com pouca toxicidade e resultados favoráveis e com resposta clínica completa (RC) de 77% com quatro semanas após o término da radioterapia²³. Uma metanálise mostrou 88% de RC em seis meses²⁴. A estratégia de QTRT vem sendo recomendada mesmo para pacientes com doença inicial T1-2, apesar de o tratamento cirúrgico ser uma opção em casos selecionados para tumores T1.

Pacientes com tumores iniciais T1 podem ser candidatos a excisão local em casos selecionados. Lesões superficiais totalmente ressecadas, com invasão de membrana basal menor ou igual que 3mm e comprometimento superficial menor ou igual a 7mm, podem ser acompanhadas de forma vigilante²⁵. Uma análise retrospectiva com 17 pacientes tratados com excisão local exclusiva ou associada à radioterapia em caso de margem positiva mostrou sobrevida global em cinco anos de 100%²⁶. A análise de uma coorte de 2.243 pacientes com tumores T1, dos quais 503 foram tratados apenas com excisão local e 1.710 com QTRT, também mostrou que não houve diferença em sobrevida global em cinco anos entre os dois grupos¹⁴.

4. Avaliação de resposta e seguimento

O melhor momento para avaliação de resposta ao tratamento não cirúrgico ainda não é consensual. No entanto, o estudo ACT-II mostra que a taxa de RC aumentou ao longo do tempo: 52%, 71% e 78% com 11, 18 e 26 semanas após o término da radioterapia, respectivamente. De forma interessante, 72% dos pacientes que não haviam atingido RC com 11 semanas a apresentaram com 26 semanas, o que sugere que esta pode ser uma data limite para avaliação de resposta e decisões de resgate cirúrgico²⁷. A avaliação deve ser realizada com exame físico completo com toque retal e avaliação ginecológica, além dos exames de imagem, como no início do tratamento.

Doença persistente ou recorrência local

Pacientes que não apresentam RC, mas mantêm regressão contínua, podem seguir com conduta expectante. Pacientes com doença persistente ou recidiva local devem ser submetidos ao resgate cirúrgico com intuito curativo, cenário associado à SG em cinco anos de 45%²⁸.

5. Tratamento da doença metastática

A quimioterapia continua sendo a primeira opção em casos de recidiva à distância²⁹. A escolha do regime terapêutico deve levar em consideração a condição clínica do paciente e a toxicidade do esquema escolhido. A primeira escolha, na maior parte das vezes, fica com a combinação de carboplatina e paclitaxel, em concordância com o estudo InterAACT Trial, no qual esse esquema mostrou taxa de resposta semelhante à combinação de cisplatina e fluorouracil, mas com melhor perfil de toxicidade e com melhor sobrevida global média. No entanto, vale destacar que a sobrevida global não era desfecho primário do estudo³⁰. O esquema triplice DCF, validado em estudos de fase II, sendo o maior com 66 pacientes, deve ser reservado para pacientes com bom *performance status* e mais jovens, devido ao pior perfil de toxicidade³¹.

Seguindo os demais tumores, a imunoterapia vem sendo alvo de grande interesse. No entanto, no câncer de ânus, ainda precisamos de mais estudos para definir o papel da imunoterapia. O cenário atual traz dois agentes (nivolumabe e pembrolizumabe) como possibilidades na segunda linha de tratamento. O estudo mais robusto com nivolumabe, por exemplo, ainda é um estudo de fase II, com 37 pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação. Nestes 37 pacientes, dois tiveram resposta completa e sete, resposta parcial³².

Outro estudo mais recente avaliou o papel da combinação de quimioterapia (DCF) com imunoterapia (no caso, atezolizumabe), mas dessa vez em primeira linha de tratamento. Sem impacto clínico comprovado até o momento, aguardamos a publicação de dados mais maduros³³. *Driver mutations* e instabilidade de microssatélites são muito raras no câncer de canal anal²⁹.

6. Seguimento

As recomendações de seguimento para os pacientes que mantêm RC não foram baseadas em estudos randomizados, mas se recomenda exame clínico completo a cada três a seis meses nos primeiros cinco anos, acompanhado de exames de imagem anuais nos primeiros três anos^{34,35}.

O uso da vacina contra HPV não foi avaliado em pacientes que já desenvolveram a doença. Seu uso está recomendado em crianças e adultos jovens. Estudo com 602 homens saudáveis com idade de 16 a 26 anos, que têm atividades sexuais com outros homens, demonstrou eficácia de 77,5% contra o desenvolvimento de neoplasias anais³⁶. No Brasil, a vacinação contra o HPV está disponível na rede pública para meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos e imunossuprimidos até 45 anos.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
2. Damgacioglu H, Lin YY, Ortiz AP et al. State variation in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality, and association with HIV/AIDS and smoking in the United States. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2201390.
3. 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.
4. 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.
5. Eng C, Ciombar KK, Cho M et al. Anal cancer: emerging standards in a rare disease. *J Clin Oncol*. 2022;40(24):2774-88.
6. Clifford GM, Georges D, Shiels MS et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
7. Tarazi R, Nelson RL. Anal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(3):235-40.
8. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*. 1981;48(2):411-5.
9. Mahmud A, Poon R, Jonker D. Pet imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017;90:20170370
10. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report, 1974. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(7):709-11.
11. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-8.
12. 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(5):2040-9.
13. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-39.
14. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S et al. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg*. 2018;153(3):209-15.
15. 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(2):211-5.
16. Doci R, Zucali R, La Monica G et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3121-5.
17. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol*. 1997;8(6):575-81.
18. Gerard JP, Ayzac L, Hun D et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin: long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol*. 1998;46(3):249-56.
19. Sischy B, Doggett RL, Krall JM et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study n°. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(11):850-6.
20. 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(1):59-66.
21. 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(10):1731-6.
22. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-24.

23. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA: a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):119-26.
24. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(1):75-81.
25. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Anal carcinoma, version 2.2018, NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):852-71.
26. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A et al. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):965-72.
27. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM et al; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):347-56.
28. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer*. 1999;86(3):405-9.
29. Farias JPF, Rangel da Silva MHC, Jácome AA. Emerging and experimental agents for anal cancer: what is new? *J Exp Pharmacol*. 2021;13:433-40.
30. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2510-8.
31. Kim S, François E, André T et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1094-106.
32. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):446-53.
33. Kim S, Buecher B, André T et al. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1):352.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Anal carcinoma – version 1.2024. 20 dez 2023. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
35. Rao S, Guren MG, Khan K; ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087-100.
36. 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.