

CANCRO ANAL: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Dissertação – Artigo tipo *Case Report*

André Filipe Pinheiro Figueiredo

Mestrado Integrado em Medicina

2013/2014

CANCRO ANAL: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Dissertação – Artigo tipo *Case Report*

André Filipe Pinheiro Figueiredo

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Orientadora: Dr.ª Anabela Maria Sousa da Rocha

Assistente Graduada de Cirurgia

Serviço de Cirurgia Geral - Unidade Digestiva

Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

2013/2014

Agradecimentos

Em primeiro, à Dr^a Anabela Rocha, por toda a disponibilidade e apoio demonstrados e pela valiosa orientação ao longo de todo este projeto.

Aos meus amigos, Paulo e Vanessa, companheiros nesta caminhada.

À minha família, pelo apoio sempre presente.

Resumo

O cancro anal é raro, no entanto com uma incidência crescente nas últimas três décadas. Pode envolver o canal e/ou a margem anal, constituindo o carcinoma epidermóide o tipo histológico presente na maioria dos casos. O principal fator de risco associado é a infeção pelo vírus do papiloma humano, o que tem feito questionar a implementação de um rastreio de lesões anais associadas a este vírus e da vacinação em grupos de risco. O tratamento primário consiste no combinar de quimioterapia e radioterapia, reservando-se a amputação abdomino-perineal em casos de cancro residual pós-terapêutica ou de recidiva, contudo com elevada taxa de morbilidade e de complicações associadas. Apresenta-se o caso clínico de um homem com 55 anos que recorreu ao médico por prurido e tumefação na região perianal, cuja biópsia revelou ser um carcinoma epidermóide da margem anal, tendo sido tratado com quimioterapia e radioterapia. Após 4 anos, o doente apresentou ulceração da pele perianal, confirmando a biópsia a recidiva, agora com envolvimento do canal anal. Desta forma, foi tratado com amputação abdomino-perineal. O pós-operatório complicou-se com deiscência do períneo sem evolução para cicatrização.

Palavras-chave

Cancro anal; Carcinoma epidermóide; HPV; Recidiva; Radioterapia; Quimioterapia; Amputação abdomino-perineal.

Abstract

Anal cancer is uncommon, but the incidence has been rising in the last three decades. It may affect the canal and /or the anal margin, and in most cases the squamous cell carcinoma is the present histological type. The human papillomavirus infection is the strongest risk factor, which has been questioning a screening for anal lesions related to this virus and the vaccine in risk groups. The primary treatment is chemotherapy combined with radiotherapy and the abdominoperineal resection is reserved for cases of post-therapy residual cancer or recurrence, despite the high morbidity and related complications. This study reports the case of a man aged 55 who presented with itching and tumefaction in the perianal region, whose biopsy showed to be a squamous cell carcinoma of the anal margin, so he was treated with chemotherapy and radiotherapy. After 4 years, the patient presented with perianal skin ulceration and the biopsy confirmed the recurrence, involving the anal canal. As a result, he was treated with abdominoperineal resection. The postoperative course was complicated by perineal wound dehiscence.

Keywords

Anal cancer; Squamous cell carcinoma; HPV; Recurrence; Radiotherapy; Chemotherapy; Abdominoperineal resection.

Conteúdos

Lista de abreviaturas..... 13

Introdução 15

Caso clínico..... 19

Discussão 23

Conclusão..... 31

Referências bibliográficas..... 33

Lista de abreviaturas

ACT II Anal cancer trial II

CEA Antígeno carcinoembrionário

EGFR Receptor do fator de crescimento epidérmico

ESMO European Society for Medical Oncology

Gy Gray

HIV Vírus da imunodeficiência humana

HPV Vírus do papiloma humano

NCCN The National Comprehensive Cancer Network

PET Tomografia por emissão de positrões

RMN Ressonância magnética nuclear

RTOG 98-11 Radiation Therapy Oncology Group 98-11

SCC Ag Antigénio do carcinoma de células escamosas

TAC Tomografia axial computadorizada

TNM Tumor Gânglios Metástases

UMA Unidades Maço Ano

VRAM Retalho miocutâneo vertical do músculo reto abdominal

5-FU 5 – Fluorouracil

Introdução

A região anal é constituída pelo canal anal, parte terminal do tubo digestivo com aproximadamente 4 cm, e pela margem anal, a pele perianal num raio de aproximadamente 5 cm a partir do orifício anal (1). A drenagem linfática desta região é distinta de acordo com a sua localização relativamente à linha pectínea: acima e proximal a esta é feita para os gânglios linfáticos mesentéricos inferiores e ilíacos internos; pelo contrário, distalmente é feita para os gânglios linfáticos inguinais superficiais. A drenagem venosa segue também esta distinção, sendo feita para o sistema porta hepático no canal anal proximal e, distalmente, para o sistema venoso sistémico (2).

Para além disso, diferenças histológicas caracterizam também a região anal. A zona mais proximal do canal anal, à semelhança da mucosa do reto, é constituída por epitélio colunar simples, com presença de múltiplas glândulas tubulares. A zona de transição, distalmente, é constituída por epitélio de células transicionais, com presença também de numerosas glândulas responsáveis pela lubrificação do canal. Esta zona de transição termina na linha pectínea, que se localiza a aproximadamente 1-2 cm da junção anorretal, à qual se segue um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (anoderme). Distalmente, a linha branca de Hilton marca a transição para epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, com a presença de estruturas típicas da pele como glândulas sudoríparas, sebáceas e folículos pilosos (2).

Desta forma, diferentes tipos histológicos de cancro anal podem ser encontrados. O carcinoma epidermóide, o tipo histológico mais comum, tem origem nas células do epitélio pavimentoso estratificado do canal ou da margem anal, incluindo células da zona transicional. Nesta última localização, denominava-se carcinoma de células transicionais, basalóide ou cloacogénico, no entanto está agora agrupado na classificação genérica de carcinoma epidermóide. O adenocarcinoma, menos comum, tem origem nas células glandulares e/ou ductais presentes no canal anal, ou nas glândulas apócrinas presentes na margem anal, denominando-se nesta localização de doença de Paget. O carcinoma basocelular e o melanoma são cancros da pele que podem surgir na margem anal, ainda que sejam mais comuns em regiões expostas ao sol. Os tumores do estroma gastrointestinal, mais comuns no estômago e intestino delgado, também podem surgir na região anal. Outras classificações histológicas incluem a doença de Bowen (um carcinoma in situ), carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma mucinoso e carcinoma indiferenciado (3, 4).

O cancro anal é raro, representando apenas 2,5% das neoplasias malignas do aparelho digestivo, no entanto com uma incidência crescente nas últimas três décadas. Em 2014, estima-se o diagnóstico de 7210 novos casos e 950 mortes nos EUA atribuíveis a este cancro (5).

O carcinoma epidermóide representa até 80% dos cancros anais (6) e será o tipo histológico aqui discutido.

A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é o principal fator de risco associado, detetável em 90% dos carcinomas epidermóides (7). Consequentemente, condições associadas a um aumento do risco desta infecção, nomeadamente, múltiplos parceiros sexuais, sexo anal recetivo, história de outras neoplasias pelo HPV ou estados imunossupressivos que facilitem a persistência da infecção (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de terapêutica imunossupressora após transplante de órgão sólido, neoplasias malignas hematológicas ou algumas doenças auto-imunes) são também fatores de risco associados(8, 9).

Desta forma, recomendações relativas ao rastreio de lesões anais associadas a este vírus (10, 11), assim como estudos da eficácia da vacina contra o HPV em grupos de maior risco (12, 13), têm surgido. Também o tabagismo está descrito como um importante fator de risco (8).

Os principais sintomas de apresentação são retorragias, dor, prurido ou sensação de corpo estranho (14).

Na abordagem clínica está recomendado o toque retal, anoscopia e palpação dos gânglios linfáticos inguinais, mas a biópsia é necessária para a confirmação do diagnóstico (15).

No que diz respeito ao estadiamento, está recomendada imagiologia toraco-abdomino-pélvica, tendo a tomografia por emissão de positrões (PET) um papel crescente, como discutido posteriormente (15).

Até à década de 80, o tratamento do cancro anal não metastático era cirúrgico. No entanto, após o trabalho de Nigro et al. nas décadas de 70 e 80, foi substituído pela combinação de radioterapia e quimioterapia com 5 – fluorouracil (5-FU) e mitomicina-C, tendo em conta os melhores resultados de morbilidade e taxas de sobrevida relativa a 5 anos, no mínimo, semelhantes (16, 17). A exceção é feita para o cancro da margem anal, cujo tratamento primário pode consistir na excisão cirúrgica local, na presença de lesões pequenas e bem diferenciadas (15). Em qualquer das localizações, o tratamento cirúrgico de amputação abdomino-perineal é a escolha no caso de resíduo tumoral e na recidiva local, sendo que complicações associadas à cicatrização da ferida cirúrgica são comuns devido ao comprometimento pela radioterapia prévia (18). Alternativas ao esquema de quimioterapia

padrão, melhorias nas técnicas de radioterapia e na cirurgia estão a ser estudadas, no sentido de menor recidiva loco-regional e morbilidade.

Apresenta-se o caso clínico de um doente com carcinoma epidermóide anal, inicialmente de localização na margem e posteriormente com recidiva a envolver o canal. Foi tratado na primeira apresentação com quimioterapia e radioterapia e, na recidiva, com amputação abdomino-perineal. No pós-operatório, complicou com deiscência da ferida perineal.

Caso clínico

Homem de 55 anos, caucasiano, ex-fumador desde há 6 anos (UMA 99), recorreu há 5 anos ao médico por prurido e tumefação na região perianal, com desenvolvimento desde há 1 ano, sem retorragias ou dor associada.

Nega relações homossexuais. Nunca teve nenhuma queixa anal. Sem outros antecedentes pessoais relevantes.

Tem antecedentes familiares de linfoma de Hodgkin (pai) e de cancro colo-retal (avó materna). Sem outras neoplasias na família.

Ao exame físico, apresentava uma lesão exofítica perianal esquerda com cerca de 7 cm de maior diâmetro, que envolvia os planos profundos da nádega homolateral, e lesões satélites cutâneas adjacentes à lesão de maior dimensão. Sem alterações ao toque retal. Sem adenomegalias inguinais palpáveis.

À análise bioquímica, o valor do marcador tumoral antigénio do carcinoma de células escamosas (SCC Ag) encontrava-se no limite superior normal e o do antigénio carcino-embrionário (CEA) dentro dos valores normais. O exame serológico foi negativo para HIV. Não foi feita serologia para o HPV nem o doente foi vacinado contra este vírus no passado. Foi feita biópsia incisional da lesão, cuja análise histológica revelou carcinoma epidermóide da margem do ânus.

Foi feita colonoscopia de rastreio, que não evidenciou outras lesões. Para estadiamento da neoplasia, realizou-se uma tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica que demonstrou massa de tecidos moles da margem anal com 6.8X3.6 cm de eixo antero-posterior e transversal, com adenomegalias inguinais e ilíacas externas à esquerda (maior de 1,3 cm de eixo transversal), mas sem outras lesões suspeitas de metástases. No seguimento deste resultado, foi feita citologia aspirativa da adenomegalia inguinal esquerda, cujo resultado foi negativo para malignidade. O estadiamento da lesão foi T3 N0 M0. Foi repetida a análise aos marcadores tumorais após 2 meses, tendo o SCC Ag aumentado para 1,6x o valor normal. Foi então proposto como estratégia terapêutica a realização de 2 ciclos de quimioterapia com 5-FU e mitomicina-C e radioterapia (45Gy em 25 frações na área da pélvis, períneo e regiões inguinais, e 20Gy em 10 frações, numa dose adicional na margem anal) a que o doente foi submetido. Terminou o tratamento após 3 meses do diagnóstico. Por persistência da lesão perianal, ainda que de menores dimensões, foi feita novamente biópsia, após 2 meses do término do tratamento, cujo resultado é negativo para lesões neoplásicas, mostrando contudo um processo inflamatório crónico.

Após 5 meses, já não apresentava qualquer lesão perianal, no entanto com pele friável e hemorragia fácil. O marcador tumoral SCC Ag encontrava-se dentro dos valores normais. Fez seguimento clínico com toque retal, anoscopia e palpação de gânglios linfáticos inguinais de 6/6 meses e anualmente TAC abdomino-pélvica e radiografia torácica, que não evidenciaram quaisquer lesões suspeitas de recidiva.

Após 4 anos, o doente apresentava ulceração da pele perianal já anteriormente lesada. Ao exame físico, esta encontrava-se mais friável, com aspeto macerado, hemorragia fácil ao toque, mas sem delimitação de qualquer tumefação. Tendo em conta as alterações, foi feita biópsia incisional que revelou novamente carcinoma epidermóide, agora com envolvimento do canal anal. O marcador tumoral SCC Ag apresentava um valor de 1,2x o valor normal. A TAC que o doente tinha realizado em seguimento da neoplasia inicial não mostrava sinais de metastização. Foi feita então uma PET, que apresentava apenas fixação ao nível do canal anal, e uma ressonância magnética (RMN) pélvica, que evidenciava um espessamento e aumento de captação nos planos mais inferiores do canal anal estendendo-se para a pele da prega interna nadegueira esquerda, mas sem invasão de outras estruturas.



Imagem 1: Recidiva - aspeto em pré-operatório imediato

Desta forma, foi então proposto como estratégia terapêutica a cirurgia de amputação abdomino-perineal (**Imagem 1**), a que o doente foi submetido. Ao exame anatomopatológico da peça cirúrgica, confirmou-se a presença de um carcinoma epidermóide, bem/moderadamente diferenciado, que invadia os esfíncteres anais e infiltrava focalmente o tecido adiposo peri-anal. Não apresentava sinais de invasão vascular e as margens cirúrgicas foram negativas. Na superfície epidérmica, apresentava lesões de displasia moderada e aspetos citológicos sugestivos de infeção por HPV. Sem metastização nos gânglios linfáticos isolados.

Provavelmente devido às lesões r dicas existentes, o pós-operatório complicou-se com deiscência do períneo. Desta forma, foi proposto para terapêutica de oxigenoterapia hiperbárica, para além dos cuidados de penso necessários. Esta estratégia teve êxito e a loca perineal cicatrizou completamente.

Discussão

A região anal é constituída pelo canal e margem anal (3). O caso clínico apresentado é um exemplo de um cancro que acomete inicialmente a margem anal, mas com recidiva a envolver o canal.

Apesar das diferenças histológicas que caracterizam a região anal, o carcinoma epidermóide representa a grande maioria dos casos, sendo também esta a histologia do cancro anal deste doente.

Esta neoplasia é rara, no entanto com uma incidência crescente nas últimas três décadas. A idade média de diagnóstico situa-se entre os 55-64 anos, com uma incidência relativamente superior nas mulheres (5). A idade do doente apresentado, aquando do diagnóstico, era ligeiramente inferior (50 anos). No entanto, os pacientes com cancro anal associado à infeção por HPV, descrita na respetiva análise histológica, têm uma apresentação média de 10 anos inferior aos restantes (14).

A incidência crescente deste cancro pode de facto ser consequência do aumento da infeção por HPV, o principal fator de risco. Assim, tem-se questionado a implementação de um rastreio para lesões anais provocadas por este vírus, analogamente ao que se faz no colo do útero, assim como a implementação da vacina contra o HPV também em homens e em grupos de maior risco (10).

No seguimento da infeção por HPV, surgem lesões intra-epiteliais de alto grau, precursoras do cancro invasivo, que podem ser detetadas com citologia anal, seguidas de uma avaliação com anoscopia de alta resolução (19). Múltiplos estudos têm assim demonstrado uma menor progressão para cancro nos pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau anais tratadas (20-22). Contudo, no início de 2014, foi publicado um estudo da *American Society of Colon and Rectal Surgeons* sobre as atitudes e práticas dos seus membros acerca da displasia anal em que foi concluído que a maioria não procedia ao rastreio desta e, daqueles que o faziam, grande parte não estava treinada (10). As recomendações sobre o rastreio e tratamento das lesões anais referidas, por parte da mesma Sociedade, poderão vir a modificar estes resultados no futuro (11). Relativamente à vacina quadrivalente contra o HPV, a *Advisory Committee on Immunization Practices* recomenda a vacinação de rotina em todos os rapazes e raparigas entre os 11 e 12 anos e entre os 13 e 26 anos, nas raparigas, e os 13 e 21 anos, nos rapazes, que não foram previamente vacinados (23, 24). Para além disso, a *American Academy of Pediatrics* não só recomenda esta vacinação ao grupo pediátrico, como inclui também homens homossexuais até aos 26 anos (25), no seguimento de estudos que sugerem que esta

estratégia diminui o risco de cancro anal (12, 13). O doente apresentado não foi vacinado contra o HPV, uma vez que esta vacina ainda não estava disponível na sua adolescência. Também nega comportamentos homossexuais, o que não é credível.

O tabagismo é um outro fator de risco descrito (8), tanto para uma primeira apresentação como para a recidiva (26). No caso clínico apresentado, o doente era ex-fumador desde há 6 anos e, assim, o seu papel na recidiva do cancro anal não é tão claro. A redução da oxigenação provocada pelo tabaco resulta em hipóxia, com impacto nos efeitos oxigénio-dependentes da quimioterapia. Para além disso, altera a atividade das células “natural-killer” e da imunidade mediada por células, dois processos associados à progressão tumoral (26).

Está também descrito que neoplasias malignas prévias (linfoma, leucemia) ou posteriores (pulmão, bexiga) são mais prováveis em pacientes com cancro anal (27). Faltam estudos acerca da influência da história familiar neoplásica no cancro anal, pelo que é difícil perceber se o facto do doente do caso clínico apresentado ter história familiar de linfoma de Hodgkin teve influência no risco de desenvolver cancro anal.

Ainda que até 20% dos pacientes sejam assintomáticos, a maioria tem sintomas de apresentação como retorragias, dor perineal, prurido e/ou sensação de corpo estranho, ou, na presença de um cancro anal mais proximal, alterações dos hábitos intestinais (14). No entanto, estes sintomas são frequentemente desvalorizados pelo doente, que os atribui às situações benignas anais mais comuns (nomeadamente hemorróidas), o que contribui para o atraso no verdadeiro diagnóstico (28). Ainda assim, aproximadamente 50% dos doentes têm doença localizada à apresentação, com 20%-40% a terem envolvimento dos gânglios linfáticos e 10% com doença metastática (14). O caso clínico aqui discutido é o exemplo de uma apresentação de cancro anal localizado, embora volumoso.

Na avaliação clínica do cancro anal está recomendado o toque retal, a anoscopia e a palpação dos gânglios linfáticos inguinais. Também o teste do HIV deverá ser considerado, principalmente em pacientes de grupos de risco (15). No caso clínico presente, o doente foi submetido a este, no entanto com resultado negativo.

A biópsia da lesão primária é necessária para a confirmação do diagnóstico. Para além disso, segundo as recomendações da *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), os gânglios linfáticos inguinais suspeitos devem também ser submetidos a citologia aspirativa por agulha fina ou biópsia (15). As adenopatias inguinais detetadas neste doente, na apresentação do cancro na margem anal, estão de acordo com a drenagem linfática desta localização, ainda que a citologia posterior se revelasse negativa.

Estadiamento TNM do cancro anal

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor tem até 2 cm de diâmetro
T2	Tumor tem entre 2 – 5 cm de diâmetro
T3	Tumor tem mais de 5 cm de diâmetro
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade um órgão próximo, como vagina, uretra, próstata ou bexiga
Gânglios linfáticos regionais (N)	
NX	Gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase nos gânglios linfáticos
N1	Metástase nos gânglios linfáticos periretais
N2	Metástase unilateral nos gânglios linfáticos ilíacos internos e/ou inguinais
N3	Metástase nos gânglios linfáticos periretais e inguinais e/ou bilateralmente nos gânglios linfáticos ilíacos internos e/ou inguinais
Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 1: Estadiamento TNM do cancro anal

No estadiamento TNM do cancro anal (**Quadro 1**), a avaliação do estágio T é primariamente clínica, no entanto, a imagiologia com TAC ou RMN está recomendada para avaliação da extensão local da doença. Para avaliação do possível envolvimento de gânglios linfáticos, o estágio N, também estão recomendadas estas técnicas imagiológicas (15). É de referir que este estágio baseia-se na localização dos gânglios linfáticos relativamente ao cancro primário, e não no número de gânglios envolvidos (29). Nesta avaliação loco-regional, a RMN parece ser vantajosa, com melhor resolução de contraste relativamente à TAC (1, 28). As recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sugerem ainda a ecografia endoanal para lesões de menores dimensões (27). Para avaliação de possível disseminação, o estágio M, está recomendada a TAC torácica e abdominal (15). O papel da PET neste estadiamento, avaliação da resposta ao tratamento e seguimento ainda não é consensual, no entanto está descrita a sua suposta elevada sensibilidade para deteção da lesão primária anal, envolvimento de gânglios linfáticos regionais e metástases (30). Está descrito que, relativamente às técnicas diagnósticas convencionais, pode alterar o estadiamento inicial do

cancro em até 17-25% dos casos (30), podendo ajudar também numa melhor delineação das áreas envolvidas na radioterapia subsequente (31). Contudo, numa revisão sistemática publicada no início de 2014, relativa ao poder diagnóstico da PET combinada com TAC em detetar o envolvimento de gânglios linfáticos regionais no cancro anal, conclui-se que esta é específica (90%) mas pouco sensível (56%). Como alternativa, foi sugerido o uso combinado da RMN para reduzir os resultados falsos negativos (28). Segundo as mais recentes recomendações da NCCN, a PET/TAC deverá ser considerada em cancros do canal anal com estadiamento T3-T4, N0 ou qualquer T, N+, e, em cancros da margem anal, com estadiamento T2-T4, N0 ou qualquer T, N+, sendo esta a única diferença, nas recomendações referidas, na avaliação destas duas entidades do cancro anal (15). A PET foi usada, no caso clínico apresentado, para excluir a eventual existência de metástases na recidiva do cancro anal.

Os principais fatores de prognóstico descritos são o sexo masculino e o envolvimento de gânglios linfáticos, associados a menor taxa de sobrevida livre de doença e sobrevida geral (32). Para além destes dois, um diâmetro do tumor superior a 5 cm é fator prognóstico independente da taxa de sobrevida geral (33). No presente caso clínico, apesar de não haver envolvimento de gânglios linfáticos, o facto de o doente ser do sexo masculino e o diâmetro do tumor ter aproximadamente 7 cm, desfavoreciam o prognóstico.

O antigénio do carcinoma de células escamosas, uma glicoproteína expressa no soro numa série de neoplasias epidermóides, incluindo o cancro anal, tem também provável valor prognóstico (34). Este antigénio foi inicialmente relacionado ao cancro epidermóide do colo do útero. Nessa localização, está descrito que o seu valor se relaciona com o estadiamento do tumor, resposta ao tratamento e probabilidade de recidiva após este (35), no entanto, os estudos no cancro anal são escassos. Ainda assim, sugere-se que este antigénio se relaciona também com os estádios T e N deste cancro, com níveis elevados a serem preditores de falha de uma resposta completa ao tratamento (34). Relativamente ao valor de corte, este não é consensual variando de <1,5 µg/L até <4,5 µg/L (34). No presente caso clínico, o valor de corte utilizado foi de <1,5 µg/L, estando o valor aumentado tanto na apresentação do cancro anal como na recidiva. Pelo contrário, o antígeno carcinoembrionário (CEA), amplamente utilizado no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento no adenocarcinoma colo-retal, não tem evidência clínica de utilidade no carcinoma epidermóide do cancro anal (36).

Antes da década de 80, a abordagem terapêutica do cancro anal consistia na amputação abdomino-perineal, com taxas de sobrevida relativa a 5 anos de 50-60% (14). No entanto, desde o trabalho de Nigro et al., nas décadas de 70 e 80, que esse tratamento cirúrgico foi substituído por uma abordagem conservadora com radioterapia e quimioterapia com 5-FU e mitomicina-C, após descrição de taxas de sobrevida relativa a 5 anos no mínimo

semelhantes, mas menor morbidade (16, 17). A eficácia desta abordagem foi confirmada posteriormente por ensaios clínicos randomizados (37-39) e é hoje o padrão no tratamento primário do cancro anal, com uma taxa de sobrevida geral relativa a 5 anos de 65,5%, atingindo os 80% no cancro anal localizado (5).

No que respeita à quimioterapia, e devido à toxicidade hematológica importante da mitomicina-C, foi estudada a eficácia do uso de apenas 5-FU. No entanto, esta estratégia terapêutica resultou na quase duplicação da recidiva local relativa a 5 anos e a um aumento da taxa de colostomias (39). Foi também estudada a substituição da mitomicina-C pela cisplatina, tendo em conta a eficácia deste fármaco de quimioterapia noutros cancros epidermóides, nomeadamente da cabeça e pescoço (14). O ensaio clínico de fase III denominado *RTOG 98-11*, que se debateu com esta questão, concluiu que o uso da cisplatina era inferior tanto em termos de sobrevida livre de doença como de sobrevida geral relativa a 5 anos, apesar da maior toxicidade hematológica grau 3-4 no grupo da mitomicina-C (40). Contudo, reservas devem ser feitas às conclusões deste estudo. O tempo total de tratamento no grupo da cisplatina foi superior ao dobro do grupo da mitomicina-C, devido ao uso de quimioterapia de indução, e estudos anteriores sugerem um maior tempo de tratamento total como fator que afeta negativamente o prognóstico (41). Deste modo, uma comparação direta entre a cisplatina e a mitomicina-C não pode ser feita com base neste estudo (14). Sem estas diferenças no tempo total de tratamento, outro estudo clínico de fase III denominado *ACT II*, confrontou também o uso da cisplatina com o da mitomicina-C, tendo encontrado iguais taxas de recidiva local e sobrevida geral relativa a 5 anos nos dois grupos (42). Desta forma, a cisplatina pode ser considerada uma alternativa razoável quando a mitomicina-C estiver contra-indicada (14). Esse estudo avaliou também o uso de quimioterapia adjuvante, não tendo encontrado quaisquer vantagens dessa estratégia terapêutica no que respeita à remissão completa da doença (42).

Alguns estudos têm sugerido também a eficácia do Cetuximab, um agente anti-EGFR, no tratamento do cancro anal recidivante e/ou metastático, apoiados pelos achados de expressão aumentada de EGFR nestas neoplasias e ausência de mutações no Kras, suscetíveis de provocar resistência a este tratamento (43). Em estudo, está o uso da combinação de quimioterapia capecitabina/oxaliplatina, no cancro anal localmente avançado, cujos resultados preliminares são promissores (44).

No que respeita à radioterapia, melhores abordagens também têm sido estudadas, com a radioterapia de intensidade modulada a ter um interesse crescente. Esta permite o uso de doses escaladas no volume-alvo, com melhor cobertura dos gânglios linfáticos pélvicos envolvidos ou em risco, e diminuição da radiação aos tecidos normais circundantes (14). O

estudo de fase II denominado *RTOG 05-29* fez uso desta técnica de radioterapia em pacientes com cancro anal T2-4, N0-3, M0, o que resultou em menores taxas de efeitos secundários genito-urinários, gastrointestinais e dermatológicos, com taxas de recidiva local e colostomias relativas a 2 anos comparáveis ao estudo *RTOG 98-11* supracitado que fez uso da radioterapia convencional (45). Também o uso da braquiterapia numa dose adicional está associado a um melhor controlo local relativamente à radioterapia convencional (46).

Tendo em conta estes estudos no que respeita à quimioterapia e à radioterapia, as recomendações atuais relativas ao tratamento primário do cancro do canal anal não metastático sugerem o uso da quimioterapia com 5-FU e mitomicina-C, combinado com radioterapia (6). Este é também o tratamento sugerido para todos os estádios do cancro da margem anal não metastático, com exceção de tumores T1, N0, bem diferenciados, em que a excisão cirúrgica local com margens adequadas é preferível (11). Relativamente à dose de radiação, as recomendações da NCCN recomendam uma dose mínima de 45 Gy à lesão primária, com uma dose adicional de 9-14 Gy em pacientes com cancro anal em estágio N+ ou T3-T4 ou T2 com doença residual após a dose de radioterapia inicial (15).

O estadiamento do cancro da margem anal do presente caso clínico foi T3 N0 M0, tendo sido o doente submetido ao tratamento de quimioterapia padrão supracitado. Para além da dose mínima recomendada, tendo em conta o estadiamento, foi submetido a uma dose adicional, contudo, de valor superior ao recomendado (20 Gy vs 9-14Gy), por persistência da lesão.

Segundo as recomendações da NCCN, sem diferenças para o cancro não metastático do canal e margem anal, o seguimento deverá incluir toque retal, palpação dos gânglios linfáticos inguinais e anuscopia a cada 3-6 meses durante 5 anos e imagem toraco-abdomino-pélvica anual durante 3 anos em pacientes com lesões de regressão lenta e/ou lesão inicial localmente avançada, T3-T4 ou N+ (15), como apresentava o doente do caso clínico descrito. O tempo médio de completa regressão clínica, isto é, desaparecimento completo da lesão com presença de mucosa anal normal, é de 12 semanas (47). No entanto, descrevem-se tempos de regressão da lesão até 72 semanas (48), o que reforça a importância de um atento e correto seguimento.

As lesões são classificadas de acordo com a sua resposta ao tratamento em regressão completa, doença persistente ou doença progressiva. Qualquer lesão que evidencie doença persistente ou progressiva deverá ser biopsada, no entanto reservas a este procedimento devem ser feitas antes dos 6 meses, uma vez que a regressão completa poder-se-á estender durante um período de tempo superior, como discutido anteriormente (47). Para além disso, a pele e mucosa irradiada não têm a mesma capacidade de cicatrização, pelo que mais

facilmente podem surgir hemorragia e proctite (42). Também a interpretação patológica pode ser comprometida devido à presença de alterações resultantes do tratamento prévio com radioterapia (47). Desta forma, existe controvérsia no tempo ideal para se definir uma falha do tratamento. As recomendações da ESMO definem um limite entre 3-6 meses (27) e as recomendações da NCCN de 6 meses (15) como o tempo necessário para avançar com outra estratégia terapêutica, desde que não haja evidências anteriores de progressão da lesão. Contudo, no caso clínico presente, e por persistência da lesão, foi feita biópsia 2 meses após o término do tratamento primário, que não demonstrou persistência e/ou recidiva da lesão maligna.

Apesar da eficácia do tratamento primário com o combinar de quimioterapia e radioterapia, as taxas de recidiva loco-regional situam-se entre os 10-25%, sendo o tratamento padrão nesta situação clínica a amputação abdomino-perineal (49). É exemplo o doente do caso clínico descrito, com recidiva após 4 anos, e submetido a este tratamento cirúrgico. A sobrevida geral destes pacientes é apenas ligeiramente inferior aos pacientes tratados com o tratamento primário. Contudo, é essencial obter margens cirúrgicas negativas, uma vez que o contrário aumenta o risco de recidiva e diminui a sobrevida geral (49, 50). Neste sentido, a radioterapia intra-operatória na amputação abdomino-perineal não mostrou ter vantagens no que respeita ao controlo loco-regional ou sobrevida geral, sendo insuficiente para compensar margens cirúrgicas positivas (51).

As taxas de complicações associadas a esta cirurgia são altas, estudando-se novas técnicas no sentido da sua redução. No caso clínico apresentado, a amputação abdomino-perineal foi realizada por laparoscopia, que constitui a via de eleição sempre que haja experiência, associada a menores taxas de morbilidade (52). A amputação abdomino-perineal robótica é também uma técnica que já se encontra descrita no cancro anal recidivante, apresentando uma menor taxa de complicações (53). No entanto, estudos com amostras maiores são necessários.

Num estudo retrospectivo, falhas na cicatrização perineal ocorreram em 36% dos pacientes, recomendando-se a reconstrução plástica perineal como parte da amputação abdomino-perineal no cancro anal após radioterapia (54). O retalho miocutâneo vertical do músculo reto abdominal (VRAM) está descrito como o mais adequado neste tratamento (55). No caso clínico apresentado, o doente não beneficiou destas estratégias terapêuticas e complicou com deiscência da ferida cirúrgica. No entanto, foi efectuada terapêutica com oxigénio hiperbárico, que tem também comprovado ser uma ajuda terapêutica nesta situação clínica (56), o que aconteceu neste doente.

Conclusão

O cancro anal é uma neoplasia rara, mas cuja incidência tem aumentado nas últimas três décadas. O carcinoma epidermóide é o tipo histológico presente na maioria dos casos. O principal fator de risco associado é a infecção por HPV, estando recomendado o rastreio e tratamento de lesões anais intra-epiteliais de alto grau, assim como a vacinação contra os principais tipos de HPV associados a essas lesões, em rapazes e raparigas jovens, e em homens homossexuais (um dos principais grupos de risco) até aos 26 anos.

O cancro anal pode ter origem no canal ou na margem anal. A principal diferença na abordagem terapêutica destas duas localizações diz respeito a cancros da margem anal de pequenas dimensões e bem diferenciados, cujo tratamento consiste na excisão cirúrgica local. Para todas as outras situações, o tratamento primário consiste no combinar de quimioterapia e radioterapia, reservando-se a amputação abdomino-perineal para os casos de persistência e de recidiva. O caso clínico apresentado é o exemplo de um carcinoma epidermóide anal, inicialmente de localização na margem (T3 N0 M0) e, posteriormente, com recidiva local que envolveu o canal, com necessidade de amputação e colostomia definitiva.

Estudos relativos a novos fármacos de quimioterapia, novas técnicas de radioterapia e de cirurgia, têm surgido, o que poderá significar um aumento no controlo loco-regional e da sobrevida geral desta doença no futuro.

Referências bibliográficas

1. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM, Saunders M. Imaging of anal carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;199(3):W335-44.
2. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sexual health*. 2012;9(6):513-6.
3. Yixing Jiang DJB, Heidi Nelson, Lisa A. Kachnic, Jaffer A. Ajani. *Cancer of the Anal Region. Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9 ed.
4. Society AC. *Anal Cancer*. American Cancer Society. 2014.
5. SEER Stat Fact Sheets: Anal Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2014. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
6. Cummings BJ AJ, Swallow CJ. *Cancer of the anal region. Eighth Edition ed. Cancer: Principles & Practice of Oncology* 2008.
7. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80.
9. Sunesen KG, Norgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(3):675-84.
10. Factor SH, Cooperstein A, Pereira GA, Goldstone SE. Are colon and rectal surgeons ready to screen for anal dysplasia? Results of a survey on attitudes and practice. *Sexually transmitted diseases*. 2014;41(4):246-53.
11. Steele SR, Varma MG, Melton GB, Ross HM, Rafferty JF, Buie WD. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;55(7):735-49.
12. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(17):1576-85.
13. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *The New England journal of medicine*. 2011;364(5):401-11.
14. Chin JY, Hong TS, Wo JY. Anal cancer: current and future treatment strategies. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. 2013;3:19-27.
15. *Anal Carcinoma, Version 1.2014: featured updates to the NCCN guidelines*. 2014.
16. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Diseases of the colon and rectum*. 1974;17(3):354-6.

17. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1983;51(10):1826-9.
18. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, Le LW, Last L, Davey P, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2780-9.
19. Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(5):690-8.
20. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Diseases of the colon and rectum*. 2011;54(10):1284-92.
21. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;59(3):259-65.
22. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51(6):829-35; discussion 35-7.
23. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59(20):626-9.
24. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(50):1705-8.
25. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics*. 2012;129(3):602-5.
26. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer detection and prevention*. 2008;32(2):116-20.
27. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v87-92.
28. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, Sadeghi R, Ayati N, Giovanella L. Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:196068.
29. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
30. Saboo SS, Zukotynski K, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya N. Anal carcinoma: FDG PET/CT in staging, response evaluation, and follow-up. *Abdominal imaging*. 2013;38(4):728-35.

31. Krengli M, Milia ME, Turri L, Mones E, Bassi MC, Cannillo B, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiation oncology* (London, England). 2010;5:10.
32. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer*. 2013;119(4):748-55.
33. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(16):1914-21.
34. Williams M, Swampillai A, Osborne M, Mawdsley S, Hughes R, Harrison M, et al. Squamous cell carcinoma antigen: a potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin. *Cancer*. 2013;119(13):2391-8.
35. Ferrandina G, Macchia G, Legge F, Deodato F, Forni F, Digesu C, et al. Squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical carcinoma undergoing preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Oncology*. 2008;74(1-2):42-9.
36. Tanum G, Stenwig AE, Bormer OP, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 1992;31(3):333-5.
37. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-54.
38. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):2040-9.
39. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(9):2527-39.
40. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, 3rd, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4344-51.

41. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5061-6.
42. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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 x 2 factorial trial. *The lancet oncology*. 2013;14(6):516-24.
43. Casadei Gardini A, Capelli L, Ulivi P, Giannini M, Freier E, Tamberi S, et al. KRAS, BRAF and PIK3CA status in squamous cell anal carcinoma (SCAC). *PloS one*. 2014;9(3):e92071.
44. Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Anal Cancer M.D. Anderson Cancer Center 2014.
45. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappen J, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(1):27-33.
46. Pommier P, Mirabel X, Hannoun-Levi JM, Malet C, Gerard JP, Peiffert D. [Brachytherapy for anal cancers]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2013;17(2):143-50.
47. Musio D, De Felice F, Raffetto N, Tombolini V. Management of persistent anal canal carcinoma after combined-modality therapy: a clinical review. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:39.
48. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin JL, Gindrey-Vie B, Mauban S, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;17(6):1141-51.
49. Harris DA, Williamson J, Davies M, Evans MD, Drew P, Beynon J. Outcome of salvage surgery for anal squamous cell carcinoma. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(8):968-73.
50. Correa JH, Castro LS, Kesley R, Dias JA, Jesus JP, Olivatto LO, et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(5):486-92.
51. Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, Saltz LB, Wong WD, Paty PB, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Diseases of the colon and rectum*. 2011;54(9):1090-7.
52. Simorov A, Reynoso JF, Dolghi O, Thompson JS, Oleynikov D. Comparison of perioperative outcomes in patients undergoing laparoscopic versus open abdominoperineal resection. *American journal of surgery*. 2011;202(6):666-70; discussion 70-2.

53. Patel CB, Ramos-Valadez DI, Haas EM. Robotic-assisted laparoscopic abdominoperineal resection for anal cancer: feasibility and technical considerations. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*. 2010;6(4):399-404.
54. Ferenschild FT, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World journal of surgery*. 2005;29(11):1452-7.
55. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, Mazumdar M, Cordeiro P, Disa J, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(2):104-10.
56. Bem J, Bem S, Singh A. Use of hyperbaric oxygen chamber in the management of radiation-related complications of the anorectal region: report of two cases and review of the literature. *Diseases of the colon and rectum*. 2000;43(10):1435-8.