

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2015/2016

Maricruz Nunes Magalhães

Carcinoma epidermóide do canal anal

Março, 2016

FMUP

Maricruz Nunes Magalhães  
Carcinoma epidermóide do canal anal

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**  
**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Mestre Laura Elisabete Barbosa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Revista Portuguesa de Cirurgia**

Março, 2016

**FMUP**

Eu, Maricruz Nunes Magalhães, abaixo assinado, nº mecanográfico 201006160, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maricruz Nunes Magalhães

NOME

Maricruz Nunes Magalhães

NÚMERO DE ESTUDANTE

201006160

DATA DE CONCLUSÃO

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Carcinoma epidermóide do canal anal

ORIENTADOR

Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação: Maricruz Nunes Magalhães

# **Carcinoma epidermóide do canal anal**

Magalhães, Maricruz<sup>1</sup>; Barbosa, Elisabete.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna 6<sup>o</sup> ano do Mestrado Integrado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Mestre em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar São João

Correspondência: Maricruz Magalhães. E-mail: [maricruznunes@live.com.pt](mailto:maricruznunes@live.com.pt).

Morada: Urbanização da Mó, n<sup>o</sup>58, 4580-265 Paredes

## **RESUMO**

**Introdução:** O carcinoma do canal anal é uma neoplasia rara, representando 2% dos tumores digestivos, sendo o epidermóide o mais comum, representando 85% de todos os carcinomas anais com uma incidência que tem vindo a aumentar.

**Objetivo:** Este estudo pretende elucidar sobre a etiopatogenia desta doença rara, mas cada vez mais prevalente, assim como atualizar sobre o tratamento e prognóstico.

**Métodos:** Pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed*, incluindo artigos de 2005 a 2015, assim como artigos de pesquisa cruzada com os artigos iniciais.

**Resultados:** Diversos estudos provam o papel do HPV como um fator de risco major no desenvolvimento de carcinoma epidermóide do canal, assim como uma maior prevalência desta neoplasia na população HIV positiva e nos que praticam sexo anal recetivo. O tratamento continua a ser desde há duas décadas a quimiorradioterapia, reservando a resseção abdominoperineal para casos de falência do tratamento ou recorrência. A evidência avança no sentido de adequar o tratamento a cada doente, tendo em conta fatores prognósticos individuais e as características biológicas do tumor.

**Conclusões:** Em conclusão, sendo o carcinoma epidermóide do canal anal uma neoplasia altamente associada ao HPV, deveria iniciar-se programas de rastreio a doentes de risco e alargar a vacina aos homens como prevenção, visto que provou reduzir em 80% os carcinomas epidermóides do canal anal. Muitos estudos são ainda necessários para evoluir no tratamento, assim como na avaliação das características biológicas do tumor.

**Palavras-chave:** carcinoma escamoso, canal anal, HPV, HIV

## **ABSTRACT**

**Background:** Anal canal carcinoma is a rare neoplasm, representing 2% of the digestive tumors, the most common is the squamous cell carcinoma, representing 85% of all anal cancers with an incidence that has been increasing.

**Objective:** The study aims to elucidate the pathogenesis of a rare but increasingly prevalent disease, as well as update on the treatment and prognosis.

**Methods:** Literature search in the *Pubmed* database, including articles from 2005 to 2015 and cross-research articles with the initial research.

**Results:** Several studies prove the role of HPV as a major risk factor in the development of squamous cell carcinoma and a greater prevalence of this neoplasia in HIV-positive population, as in who practice receptive anal intercourse.

The treatment remains since two decades chemoradiotherapy, reserving abdominoperineal resection for cases of treatment failure or recurrence. Evidence advances in order to adapt the treatment to each patient, taking into account individual prognostic factors and biological tumor characteristics.

**Conclusions:** In conclusion, squamous cell anal canal carcinoma is highly associated to HPV, so we should start screening patients at risk and extend the vaccine to men as prevention, since it has proven to reduce by 80% the epidermoid carcinoma of the anal canal. Many studies are still needed to develop the treatment, as well as the evaluation of biological tumor characteristics.

**Keywords:** squamous cell carcinoma, anal canal, HPV, HIV

## **INTRODUÇÃO**

### Anatomia e Histologia do canal anal

O canal anal tem aproximadamente 4 cm de comprimento, sendo menor no sexo feminino. Constitui a porção mais inferior do trato gastrointestinal. <sup>(1)</sup> As suas margens cirúrgicas são o bordo anal distalmente e a junção ano-retal proximalmente.<sup>(1, 2)</sup> Histologicamente existem no canal anal vários tipos de epitélio.<sup>(1, 2)</sup> Proximalmente é constituído por epitélio cilíndrico semelhante ao intestinal, que no canal anal possui pregas da membrana mucosa que formam as colunas anais, estas estão ligadas entre si transversalmente por pregas denominadas válvulas anais que juntas constituem a linha pectínea. <sup>(1, 2)</sup> O epitélio pavimentoso não queratinizado que se encontra distalmente à linha pectínea carece de folículos pilosos e glândulas sebáceas e sudoríparas, ao contrário do epitélio queratinizado com o qual se continua na margem anal. <sup>(1-4)</sup> Entre a linha pectínea e o epitélio pavimentoso não queratinizado existe adicionalmente uma zona de transição onde o epitélio pode ser colunar, cúbico, de transição (como na bexiga) ou pavimentoso. Esta zona de transição é muito específica da região anal e pode também ser denominada de cloacogénica, por razões embriológicas. <sup>(1-4)</sup>

### Classificação das neoplasias do canal anal

Classicamente, o termo genérico ânus, compreende o canal anal e a margem anal.<sup>(5)</sup> Desta forma, as neoplasias desta zona são divididas entre estas duas localizações.<sup>(5)</sup> Os tumores da margem anal, conhecidos por neoplasias peri-anais, são idênticos aos tumores cutâneos escamosos ou pavimentosos, e

portanto não entram na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) dos tumores digestivos. <sup>(5)</sup> Dada a falta de clareza entre tumores do canal anal e da margem anal, a OMS propôs uma definição pragmática que refere: “um tumor do canal anal é um tumor que não consegue ser visto inteiramente com a subtil tração das nádegas”. <sup>(5)</sup>

Existem vários tipos de tumores, consoante o tipo de epitélio envolvido, nomeadamente escamoso ou epidermóide, sendo este o tipo histológico predominante, enquanto outros tipos mais raros incluem o adenocarcinoma, os neuroendócrinos, os estromais, os linfomas e os tumores secundários. <sup>(5)</sup>

Dadas as semelhanças entre o carcinoma epidermóide do canal anal e o do cérvix uterino, existe uma classificação citológica e histológica semelhante à do cérvix para as lesões anais.<sup>(6)</sup> O sistema de classificação citológico de Bethesda modificado divide as lesões anais escamosas em lesões intra-epiteliais de baixo grau e lesões intra-epiteliais de alto grau, sendo que estas possuem ainda classificações intermédias, denominadas de prováveis lesões de baixo e alto grau.<sup>(6)</sup> Existe ainda a classificação de carcinoma invasor de células escamosas.<sup>(6)</sup> Apesar do elevado potencial maligno das lesões intra-epiteliais de alto grau<sup>(7)</sup>, menos de 1% ao ano progride para carcinoma. <sup>(3)</sup>

### Epidemiologia das neoplasias do canal anal

Os tumores malignos do canal anal representam 0,43% de todas as neoplasias malignas e 2% dos tumores malignos digestivos. <sup>(5, 8)</sup> Globalmente, a neoplasia do canal anal mais prevalente é o carcinoma epidermóide (85%), seguindo-se o adenocarcinoma (10%). Os outros tipos são raros representando menos de 5% de todos os tumores do canal anal diagnosticados. <sup>(8)</sup>

O cancro anal tem aumentado nos últimos 25 anos em 50%, apesar de continuar a ser uma neoplasia rara.<sup>(6)</sup> A sua incidência anual tem sido de 1 em 100000 pessoas, sendo maior nas mulheres. A sobrevida aos 5 anos não tem modificado significativamente nas últimas duas décadas, variando de 66% a 44% na Europa central e do leste, respetivamente.<sup>(9)</sup>

A maior parte da informação epidemiológica que existe refere-se ao carcinoma epidermóide. Assim sendo, segundo as estatísticas o tipo epidermóide é mais prevalente nas mulheres, o risco aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico 60 anos, e quando ocorre em jovens estes são frequentemente imunodeprimidos.<sup>(5)</sup> No entanto tem-se vindo a constatar um diagnóstico em idades cada vez mais jovens.<sup>(6)</sup>

## **MÉTODOS**

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *Pubmed*. Foram utilizadas as frases “carcinoma epidermóide do canal anal” e “carcinoma escamoso do canal anal”. Apenas foram incluídos os artigos publicados de 2005 a 2015 e realizados em humanos. Utilizou-se um filtro de língua para pesquisa de artigos apenas em inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos de opinião e cartas aos autores. Após leitura do título e resumo, e mediante disponibilidade do artigo foram obtidos 36 artigos na *Pubmed*. Adicionaram-se também artigos obtidos por pesquisa cruzada com os artigos da pesquisa inicial e livros com informação pertinente.

## RESULTADOS

### Etiologia e patogenia do carcinoma epidermóide

Alguns fatores de risco foram apontados para o desenvolvimento desta neoplasia, nomeadamente sexo feminino, infeção por *Human papilloma virus* (HPV), história de doenças sexualmente transmissíveis, mais do que dez parceiros sexuais, história de sexo anal recetivo, antecedentes de verrugas ou lesões malignas genitais, infeção por *Human immunodeficiency virus* (HIV), imunossupressão, tabagismo e uso prolongado de corticosteróides. (3,4)

Ao longo dos anos tem-se constatado a infeção por HPV como uma causa major<sup>(10)</sup>. Ouhoumane et al num estudo realizado no Québec, obtiveram resultados que favorecem esta hipótese.<sup>(11)</sup> Noventa e dois por cento dos casos de carcinoma epidermóide estavam colonizados com o HPV, sendo o tipo mais prevalente o HPV 16. (11)

A infeção por HPV é a doença sexualmente transmissível mais prevalente<sup>(12)</sup>. Este agente é um vírus de cadeia dupla de DNA, com 160 tipos diferentes descritos, com tropismo tecidual específico. Trinta apresentam tropismo para o epitélio ano-genital, sendo o tipo 16 e 18 os que possuem maior potencial de malignidade, apesar de estarem também envolvidos em lesões benignas.<sup>(12)</sup>

A patogénese das lesões causadas por este agente no canal anal foi relacionada com a do cérvix uterino<sup>(10)</sup>. À semelhança do que acontece no colo uterino, a carcinogénese no canal anal por HPV segue a seguinte sequência temporal: infeção, persistência da mesma, desenvolvimento de displasia, e progressão para carcinoma invasor<sup>(10)</sup>. Estes passos podem ser revertidos através da regressão da infeção. (10)

Apesar do ciclo de vida do HPV ser o mesmo no epitélio do cérvix e no canal anal, a história natural das lesões intra-epiteliais não é a mesma, visto que existe uma anatomia, fisiologia e resposta imune diferentes no cérvix e no canal anal. <sup>(6)</sup>

Inicialmente o método que o vírus utiliza para colonizar o hospedeiro consiste em evadir-se aos mecanismos de imunidade inata. Nomeadamente a barreira física, os péptidos antimicrobianos, os *Toll-like receptors*, e várias células imunitárias<sup>(6)</sup>. A evasão a estes mecanismos, atrasa a ativação da imunidade adaptativa,<sup>(6)</sup> o que facilita a entrada do vírus nas células. Ao integrar-se no genoma do hospedeiro vai causar transformações celulares que são predominantemente da responsabilidade de duas proteínas virais, E6 e E7 <sup>(13)</sup>. Um dos mecanismos usados para modificar o ciclo celular é a alteração de genes supressores tumorais.<sup>(13)</sup> A p16(inibidora da cínase 4) uma proteína reguladora do ciclo celular, interage com CDK4 e CDK6 inibindo a ligação destas com a Ciclina D, e diminuindo conseqüentemente a sua atividade de cínase. Esta inibição impede a fosforilação da proteína Rb, inibindo desta forma a ativação transcripcional por parte do complexo E2F, impedindo a passagem de G1 para a fase S do ciclo celular<sup>(14)</sup>. A E7 ao integrar o genoma altera o normal funcionamento da p16<sup>(6)</sup>. Por outro lado, E6 é responsável por suprimir o normal funcionamento de p53, outra proteína reguladora do ciclo celular, responsável por ativar a transcrição de genes que codificam proteínas semelhantes à p16<sup>(6)</sup>. A E6 ativa também a telomerase, perpetuando a transformação e imortalização da célula. <sup>(6)</sup>

A alteração da expressão de p16 e p53 tem vindo a ser associada ao HPV, ao ponto de diferenciarmos neoplasia do canal anal por HPV e não HPV com base na desregulação da expressão destes genes<sup>(13)</sup>. A expressão da p16 é a mais afetada

na infecção por HPV, enquanto a mutação da p53 se associa a carcinomas HPV negativos<sup>(15)</sup>. Esta distinção entre carcinoma HPV positivo e negativo revela-se importante, pois há uma implicação direta das diferenças biológicas entre os dois tipos, na resposta ao tratamento e no prognóstico.<sup>(13)</sup>

Como já tinha sido referido anteriormente, infecção por HIV é um fator de risco para carcinoma epidermóide<sup>(10)</sup>. Apesar do HIV não ser um agente etiológico primário, é um marcador de coinfeção por outras doenças sexualmente transmissíveis, nomeadamente HPV<sup>(10)</sup>, havendo uma grande prevalência de coinfeção por HPV na população HIV positiva.<sup>(16)</sup> Não obstante, nem todos os infetados por HPV desenvolvem lesões intra-epiteliais decorrentes da infecção<sup>(6)</sup>. Ao longo dos anos e principalmente na era da terapêutica antiretroviral, o carcinoma epidermóide do canal anal tem-se tornado a neoplasia não definidora de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) mais prevalente nos adultos HIV positivos, sendo 30 vezes mais prevalente nesta população do que na população geral<sup>(6)</sup>. Para além da incidência mais elevada em relação à população geral, pacientes com HIV possuem também uma maior probabilidade de progressão para carcinoma anal invasor das lesões intra-epiteliais de alto grau<sup>(17)</sup>.

Outro fator de risco já referido é a relação sexual anal receptiva<sup>(6)</sup>. Alguns estudos compararam a frequência de lesões intra-epiteliais anais de alto grau em homens HIV positivos e em homens sem HIV que praticam sexo anal com outros homens, e os resultados revelaram não haver uma diferença significativa entre os dois grupos<sup>(6)</sup>. Isto pode ser indicativo de que os défices imunológicos na infecção por HIV podem não ter um papel assim tão determinante como se pensava no desenvolvimento de lesões de alto grau por parte do HPV de alto risco<sup>(6)</sup>. Alguns

estudos realizados, especificamente com o HPV 16, verificaram que em algumas variantes do vírus há uma progressão para carcinoma independentemente de possuir ou não infecção por HIV e da contagem de linfócitos T CD4+. <sup>(6)</sup>

Os estudos que foram realizados avaliando o impacto do sistema imunitário, nomeadamente de células reguladoras T CD4+, na infecção por HPV, incidiram nas lesões intra-epiteliais e carcinomas do cérvix uterino<sup>(6)</sup>. Estes demonstraram haver um papel importante destas células na regressão da infecção, e consequentemente das lesões causadas pelo HPV, especificamente o tipo 16<sup>(6)</sup>. Por isso, tendo em conta que a infecção por HIV induz uma imunodeficiência em linfócitos T CD4+, considera-se a infecção por HIV um fator de risco para infecção por HPV, lesões intra-epiteliais e carcinoma anal invasor, tendo em conta o papel das células T CD4+ no controlo e na progressão da infecção por HPV<sup>(6)</sup>. No entanto continua a colocar-se a hipótese de existirem outros determinantes na carcinogénese,<sup>(6)</sup> visto que a terapêutica antiretroviral não diminuiu a incidência de carcinoma anal na população com HIV. <sup>(18)</sup>

### Prevenção e rastreio

A identificação de um agente etiológico major, como o HPV, permitiu o desenvolvimento de uma vacina que previne a infecção por determinadas estirpes, nomeadamente as mais comuns e patológicas, prevenindo concomitantemente o carcinoma epidermóide.<sup>(9)</sup> Esta vacina foi desenvolvida com o intuito de prevenir o carcinoma do cérvix uterino, no entanto prevê-se que previna simultaneamente 80% dos carcinomas anais. <sup>(9)</sup>

Baseado nos resultados das citologias cervicais na prevenção de carcinoma do cérvix, têm sido propostos programas de rastreio com citologia anal e anoscopia

de alta resolução, em grupos de risco para carcinoma anal, nomeadamente indivíduos que praticam sexo anal recetivo, pacientes com HIV e doentes com história de malignidades anogenitais por HPV. <sup>(9)</sup> Concomitantemente com a anuscopia de alta resolução pode adicionar-se ácido acético que diferencia lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau, corando de branco as lesões precursoras de alto grau de displasia<sup>(19)</sup>.

Os rastreios podem permitir a identificação de neoplasias no estadio inicial e o seu tratamento atempado, assim como o diagnóstico de lesões intraepiteliais precursoras frequentemente assintomáticas.<sup>(20)</sup>

A citologia anal apresenta baixa sensibilidade mas uma especificidade excelente.<sup>(21)</sup> A colheita inadequada da amostra continua a ser uma limitação major do teste, que deve ser melhorada para tornar a citologia anal um teste de rastreio recomendado a todos os doentes com risco de carcinoma anal. <sup>(21)</sup>

### Diagnóstico

A história clínica é sempre importante em qualquer área da medicina, e no carcinoma anal não é exceção. Deve apurar-se todos os sintomas e fatores de risco predisponentes que possam indiciar este diagnóstico.<sup>(9)</sup>

O carcinoma anal caracteriza-se por uma história natural indolente<sup>(9)</sup>, apresentando-se por hemorragia anal, o sintoma mais comum<sup>(3)</sup>, muitas vezes confundida com hemorragia de origem hemorroidária, o que atrasa o diagnóstico.<sup>(9)</sup> O segundo sintoma mais comum é a proctalgia.<sup>(3)</sup> Esta pode acompanhar-se de uma massa, uma úlcera que não cicatriza, prurido, emissão de muco, incontinência fecal e fístulas <sup>(9)</sup>. No entanto 20% dos doentes apresentam-se assintomáticos ao diagnóstico.<sup>(22)</sup>

Os exames de diagnóstico recomendados atualmente são o exame digital rectal e a proctoscopia que deve ser feita por um especialista, e se necessário sob sedação para permitir uma biopsia histológica adequada essencial ao diagnóstico<sup>(9, 23)</sup>. Adicionalmente deverá realizar-se teste diagnóstico para o HIV e contagem de linfócitos T CD4+<sup>(23)</sup>.

O exame ginecológico é importante, no caso de se tratar de uma mulher, para avaliar envolvimento vaginal, principalmente nos tumores mais baixos e anteriores, assim como para descartar a presença de fístulas<sup>(9)</sup>. A avaliação ginecológica é também importante pois frequentemente neoplasias genitais síncronas e metácrônicas relacionadas com o HPV desenvolvem-se no contexto do carcinoma escamoso anal nas mulheres.<sup>(9)</sup> Deverá também realizar-se citologia para rastreio de cancro do cérvix.<sup>(23)</sup>

### Estadiamento

Para o estadiamento da neoplasia é utilizado o sistema TNM, que se baseia no tamanho do tumor (T), no envolvimento nodular regional (N), e na presença de metástases (M)<sup>(9)</sup>. O envolvimento nodular é avaliado tendo em conta a distância ao local primário e não no número de gânglios envolvidos. <sup>(9)</sup>

A avaliação por imagem é essencial para avaliar o envolvimento local e realiza-se através de ressonância magnética nuclear (RMN) pélvica ou ecografia endoanal, bastante eficaz para determinar a profundidade transmural do tumor. Sobretudo em lesões pequenas-T1, onde se revela mais precisa<sup>(9)</sup>. Na ressonância magnética obtemos informação sobre o tamanho do tumor, invasão de órgãos adjacentes e envolvimento nodular. <sup>(9)</sup>

Aconselhado também realizar tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal para detecção de metástases à distância <sup>(9,23)</sup>, que estão presentes ao diagnóstico em 5-8% dos casos <sup>(9)</sup>. Considerar PET (*positron emission tomography*) apesar desta não substituir uma tomografia computadorizada<sup>(23)</sup>. No entanto quando realizada com fluorodeoxiglucoose, apresenta elevada sensibilidade para detetar envolvimento nodular, de tal forma que vários estudos demonstraram uma mudança no estadio em 20% dos casos. <sup>(9, 22)</sup> Quando isto acontece, a tendência é para aumentar o estadio, alterando o plano terapêutico, influenciando particularmente a radioterapia, em aproximadamente 3-5% dos casos<sup>(9)</sup>. Esta técnica revela-se importante pois o envolvimento ganglionar encontra-se na altura do diagnóstico em 30-40% dos casos<sup>(9)</sup>. Adicionalmente deverá avaliar-se por palpação a presença de adenopatias inguinais, particularmente as superficiais e mediais <sup>(9,23)</sup>, e se detetadas devem ser biopsadas por aspiração por agulha fina <sup>(23)</sup>, assim como os nódulos aumentados com mais do que 10mm detetados nos exames de imagem.<sup>(9)</sup>

O envolvimento linfático inguinal constitui fator prognóstico independente no carcinoma anal<sup>(24)</sup>. Portanto no sentido de melhorar a precisão diagnóstica do envolvimento nodular e o regime de radioterapia, John Spratt em 2000 propôs a biópsia do nódulo linfático sentinela como teste diagnóstico de micrometástases ganglionares. <sup>(25)</sup> Ao mesmo tempo Spratt sugeriu que a dissecação cirúrgica dos gânglios linfáticos inguinais profilaticamente, não é necessária, mas pode ser curativa em muitos casos com envolvimento nodular ou que apresentam biópsia do gânglio sentinela positiva. <sup>(25)</sup> No entanto devido à elevada taxa de falsos negativos encontrados em alguns estudos, ainda não faz parte dos exames aconselhados por rotina. <sup>(24)</sup> Contudo, Mistrangelo et al em 2013, no estudo em

que realizaram uma revisão dos ensaios clínicos que avaliam a precisão da técnica, obteve uma taxa de falsos negativos de 3,7%, que consideraram aceitável, concluindo que esta técnica pode ser realizada nos doentes com carcinoma anal, para além de que constitui uma técnica fácil e perfeitamente exequível, com uma alta taxa de deteção reportada na literatura de 98,4%.<sup>(24)</sup>

### Tratamento e complicações

O principal objetivo do tratamento é obter a cura com o controlo locorregional, concomitantemente com a preservação da função do esfíncter anal e manter a melhor qualidade de vida possível.<sup>(9)</sup>

O tratamento do carcinoma epidermóide do canal anal requer uma abordagem multidisciplinar, essencialmente quando em presença de um estado de imunossupressão. <sup>(26)</sup> O envolvimento de radioterapeutas, oncologistas, cirurgiões, radiologistas e patologistas é mandatório. <sup>(9)</sup>

Inicialmente até a década de 1980 a cirurgia era o tratamento indicado para qualquer carcinoma anal, nomeadamente a resseção abdominoperineal. <sup>(9, 23)</sup>

Vários estudos, desenvolvidos na década de 70 <sup>(26)</sup>, levaram a que Nigro et al em 1983 publicassem um estudo onde concluíam que a terapêutica combinada com quimioterapia e radioterapia era eficaz o suficiente para dispensar a cirurgia, caso a lesão tivesse regredido completamente, e comprovadamente através de exames complementares de diagnóstico adequados.<sup>(27)</sup> Esta estratégia terapêutica conservadora possuía um excelente controlo local, sobrevida sem doença e qualidade de vida. <sup>(27)</sup>

A intervenção cirúrgica isolada apresenta elevada recorrência e uma sobrevida aos 5 anos de 30-70%. <sup>(23)</sup> Apresenta também desvantagens de uma colostomia

permanente e altas taxas de complicações genitourinárias. <sup>(23)</sup> A quimiorradioterapia tem vindo a revelar melhores resultados do que a cirurgia, apresentando menos complicações e uma sobrevida aos 5 anos de 61-85%. <sup>(18)</sup>

Assim, o tratamento padronizado para o carcinoma escamoso do canal anal não metastizado tem sido a terapêutica combinada, com quimioterapia, que utiliza 5-fluorouracil (5-FU) 750mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua e mitomicina C (MMC) 12mg/m<sup>2</sup> no dia 1 de cada ciclo<sup>(23)</sup>, e radioterapia com uma radiação normalmente entre 50-54 Gy, <sup>(26)</sup> proporcionando uma regressão completa em 80-90% dos doentes.<sup>(9)</sup> Estas recomendações baseiam-se em seis ensaios clínicos multicêntricos que avaliaram os resultados do tratamento combinado. <sup>(28)</sup>

A ressecção abdominoperineal e a colostomia permanente são reservadas para pacientes com doença residual ou recorrente após tratamento completo de quimiorradioterapia.<sup>(29)</sup> A cirurgia após recorrência permite um controlo local em 60% dos casos e uma sobrevida aos 5 anos de 30-60%. <sup>(9)</sup> O facto de ser uma intervenção cirúrgica radical e num local irradiado aumenta o risco de complicações da ferida cirúrgica. <sup>(26)</sup> No sentido de diminuir estas complicações pode realizar-se uma reconstrução musculocutânea com reto abdominal, que tem mostrado ser uma técnica eficaz. <sup>(26)</sup>

O risco de necessitar de uma colostomia permanente tem sido avaliado por diversos estudos que concluíram haver fatores de risco independentes pré-tratamento, nomeadamente sexo masculino, o tamanho do tumor e os níveis de hemoglobina, que podem vir a ser úteis na previsão de insucesso da terapia combinada, com a possibilidade de oferecer a estes doentes a cirurgia como terapêutica inicial.<sup>(30)</sup>

Uma consideração a ter no tratamento é a infecção por HIV. <sup>(26)</sup> Estes doentes além da imunossupressão revelam pouca tolerância ao tratamento e um perfil de toxicidade pior. <sup>(26)</sup> Alguns estudos constataram que os doentes HIV positivos têm um pior prognóstico com quimiorradioterapia do que os doentes HIV negativos. <sup>(31)</sup> Um dos problemas do tratamento são as altas doses de radiação mal toleradas pelos doente com HIV. Alguns estudos propuseram reduzir a dose comumente utilizada para níveis menos tóxicos, mas que atingissem concomitantemente a regressão da neoplasia.<sup>(26)</sup> A maioria destes doentes que apresentaram um perfil de pouca tolerância com os níveis de radiação padrão possuíam um baixa contagem de células CD4+. <sup>(26)</sup> Desta forma alguns estudos propõem iniciar terapêutica anti-retrovírica e aumentar a contagem de células CD4+ para mais de 200 células/l antes de iniciar tratamento para o carcinoma anal. <sup>(23, 28)</sup> Esta estratégia é corroborada por Wexler et al, que no seu estudo obtiveram resultados terapêuticos semelhantes nos pacientes HIV negativos e HIV positivos a realizar terapêutica antiretrovírica.<sup>(32)</sup> No entanto, constataram toxicidade significativa nos doentes HIV positivos com o tratamento padronizado para o carcinoma anal, apesar de terem controlados os níveis de carga vírica e contagem de células CD4+. <sup>(32)</sup> Contudo, a evidência sugere que após iniciado o tratamento adequado para a infecção por HIV, o tratamento para o carcinoma anal seja o padrão, com terapia combinada, usando 5-FU e MMC, e radioterapia com doses habituais de radiação. <sup>(28, 33)</sup>

Apesar de nos referirmos a doses habituais de radiação, a verdade é que a dose ótima de radiação ainda não foi estabelecida, assim como o esquema ideal. <sup>(28, 34)</sup> Há diferentes abordagens na radioterapia, mas em geral a radioterapia convencional abrange o tumor primário e os nódulos linfáticos locais afetados. <sup>(9)</sup>

Diversos estudos sugerem que a dose ótima de radiação varia com o tumor, há tumores que precisam de uma maior dose assim como outros que podem regredir com uma dose menor.<sup>(35)</sup> Desta forma, um biomarcador é útil na previsão de resposta do tumor. Nesse sentido a ressonância magnética multiparamétrica é utilizada como tal em outros carcinomas escamosos durante a quimiorradioterapia, e há evidência que sugere a sua eficácia no carcinoma escamoso anal como preditor da resposta individual do doente, permitindo adaptação da dose e do regime de radioterapia.<sup>(35)</sup>

Outro grupo que deve ser tido em consideração aquando da utilização de radioterapia são os idosos, visto que esta faixa etária pode não tolerar a dose total de radiação habitualmente utilizada.<sup>(3)</sup> Isto coloca-os em risco de serem subtratados, e por isso as recomendações atuais são para que não se avalie a adequação da radioterapia apenas tendo em conta a idade, mas avaliando a sua capacidade fisiológica, que tem vindo a ser cada vez melhor com o aumento da esperança média de vida.<sup>(9)</sup>

A elevada toxicidade da radioterapia tem incentivado o recurso a técnicas mais conformacionais, com um planeamento tridimensional que permite uma abordagem mais dirigida, como a radioterapia com intensidade modulada<sup>(26)</sup>, que provou reduzir a morbilidade em alguns estudos, nomeadamente no *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0529*<sup>(36)</sup>. Esta técnica atinge em menor intensidade os órgãos adjacentes não invadidos pela neoplasia, como a bexiga, o reto, o intestino delgado, os genitais, a cabeça do fémur e a pele perianal.<sup>(9, 26)</sup> Esta técnica pode permitir atingir a dose total num menor período de tempo.<sup>(9)</sup>

A braquiterapia é uma variante da radioterapia convencional, mas intersticial, em que se emite uma dose elevada de radiação diretamente em contato com o tumor primário, não atingindo os tecidos normais adjacentes, a mucosa contralateral e o esfíncter.<sup>(9)</sup> Não está recomendada isoladamente, mas pode ser utilizada após resposta à quimioradioterapia padrão.<sup>(9)</sup> Contudo, Falk et al em 2014 publicaram os resultados de um ensaio clínico, que concluiu que a braquiterapia de alta dose é uma técnica excelente para atingir especificamente o tumor e diminuir o tempo total de tratamento.<sup>(37)</sup>

A toxicidade aguda da radioterapia envolve principalmente a pele, originando uma dermatite de radiação, complicações hematológicas, nomeadamente mielossupressão, pode cursar também com fadiga e complicações gastrointestinais.<sup>(9, 26)</sup> A longo prazo as complicações podem ser fibrose do reto e do canal anal, disfunção do esfíncter anal, irritação cutânea, atrofia vaginal e disfunção erétil<sup>(3, 35)</sup>, a enterocolite por radiação também pode ocorrer e é um efeito adverso sério, no entanto raro.<sup>(38)</sup>

Os efeitos secundários e complicações a longo prazo da radioterapia e quimioterapia têm levantado a hipótese de se utilizar tratamentos alternativos como a dissecação submucosa por endoscopia, restrita a carcinomas *in situ*, e que tem revelado sucesso em carcinomas escamosos semelhantes localizados no esófago e na faringe.<sup>(38)</sup>

A doença metastática acontece em 10-20% dos doentes, sendo os locais mais afetados os nódulos linfáticos distantes, fígado e pulmão<sup>(29)</sup>. Os locais menos afetados são o peritoneu, ossos, cérebro e pele.<sup>(29)</sup> A sobrevida aos 5 anos destes doentes reportada na literatura é de 18-21%.<sup>(29)</sup> O tempo médio de surgimento

da doença metastática é 2 anos após tratamento para carcinoma anal localizado.<sup>(18)</sup>

Devido à baixa prevalência do carcinoma anal metastizado, nenhum ensaio clínico de fase III foi completado para o tratamento do carcinoma epidermóide do canal anal metastizado.<sup>(26)</sup> Atualmente o único tratamento recomendado para doentes com metástases à distância ou recorrência local sem condições para cirurgia é a quimioterapia com cisplatina e 5-FU, devido à toxicidade hematológica do uso prolongado de 5-FU e MMC,<sup>(9)</sup> com uma sobrevida a um ano de 62,2% e aos 5 anos de 32,2%, a sobrevida média é de 34,5 meses.<sup>(39)</sup> A cisplatina também foi estudada no carcinoma anal localizado em substituição da MMC, e revelou resultados semelhantes, podendo ser considerada para tratamento combinado com 5-FU não só no carcinoma metastizado como no localmente avançado.<sup>(40)</sup>

O regime terapêutico consiste numa infusão contínua de 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias, e uma dose intravenosa 75mg/m<sup>2</sup> de cisplatina no dia um, cada 28 dias.<sup>(18, 39)</sup> Estudos de fase II estão a decorrer comparando 5-FU e cisplatina com carboplatina e paclitaxel no tratamento do carcinoma escamoso do canal anal metastizado, mas com limitações visto que a combinação 5-FU e cisplatina é mais usada o que dificulta a comparação direta entre as duas combinações.<sup>(18, 26)</sup> Também estão a decorrer ensaios com outros quimioterápicos que se mostraram eficazes noutros carcinomas escamosos.<sup>(39)</sup> Os resultados apresentados por Kim et al sugerem que a combinação de docetaxel, cisplatina e 5-FU pode ser benéfica na remissão ao longo prazo do carcinoma anal metastizado, no entanto o número de doentes mais uma vez é uma limitação.<sup>(41)</sup>

A cirurgia e a radiação paliativas devem ser consideradas no tratamento destes doentes.<sup>(26)</sup> Eng. et al demonstraram que os doentes submetidos a ressecção de metástases, nomeadamente do fígado, apresentam melhores resultados de período livre de doença e sobrevida média quando comparados com os doentes não submetidos a ressecção de metástases.<sup>(23)</sup> No entanto, não está recomendado, mais estudos são necessários para explorar critérios cirúrgicos.<sup>(23)</sup> O carcinoma epidermóide do canal anal, assim como outros carcinomas escamosos com outras localizações, possui uma expressão aumentada de recetores de fatores de crescimento da epiderme (EGFR), também conhecidos por HER-1 e c-erB-1.<sup>(26)</sup> A terapia biológica dirigida a estes recetores tem sido largamente desenvolvida no tratamento de outros carcinomas escamosos, e ultimamente têm sido realizados ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia no carcinoma anal localmente avançado e metastizado.<sup>(23)</sup>

### Seguimento

O período de tempo a partir do qual se considera que a quimiorradioterapia falhou é controverso, 6 meses é o que normalmente demora a regressão do tumor, mas pode ser necessário mais tempo em alguns doentes<sup>(23)</sup>.

Pacientes em remissão completa têm indicação para ressonância magnética a cada 6 meses durante 3 anos, visto que a evidência sugere que só <1% recorre após os 3 anos.<sup>(9)</sup> A anoscopia é altamente dolorosa nestes doentes submetidos a radioterapia, por isso não é recomendada. <sup>(9)</sup> Qualquer lesão suspeita deve ser biopsada.<sup>(9)</sup>

Pacientes submetidos a ressecção abdominoperineal por falta de resposta terapêutica ou recorrência devem ser reavaliados a cada 3-6 meses durante 5

anos com avaliação clínica, avaliação nodular. Adicionalmente devem realizar TC torácica e abdominal e RMN pélvica anualmente por 3 anos. <sup>(23)</sup>

Doentes imunodeprimidos devem ser avaliados a cada 4 semanas desde o início do tratamento para monitorizar regressões. <sup>(23)</sup>

### Prognóstico

Os fatores de mau prognóstico no carcinoma anal incluem sexo masculino, nódulos linfáticos positivos, principalmente os inguinais e tumor primário com >5 cm. <sup>(9)</sup> Ulceração cutânea foi também apontada em ensaios clínico como fator de mau prognóstico no controlo local e sobrevida média. <sup>(9)</sup> Os níveis de hemoglobina basais também foram apontados como fator prognóstico para mau controlo locoregional, morte e baixa sobrevida média. <sup>(9)</sup> Pacientes com carcinoma anal fumadores aparentemente apresentam uma pior sobrevida média quando comparados com os doentes não fumadores. <sup>(9)</sup>

Em carcinomas escamosos da faringe e da laringe comprovou-se um melhor prognóstico quando detetada infeção por HPV e mutação da p16, com consequente expressão anormal <sup>(42)</sup>. Meulendjiks et al. provaram no seu estudo que a presença de infeção por HPV e alteração da expressão da p16 no carcinoma epidermóide do canal anal também conferem melhor prognóstico, pois estes doentes apresentaram melhor controlo locorregional e sobrevida média. <sup>(15)</sup>

Pesquisas relacionadas com o antigénio sérico do carcinoma escamoso estabeleceram correlação entre os níveis séricos pré-tratamento e a classificação clínica do tumor, o envolvimento nodular, a resposta terapêutica, o risco de recorrência e morte. Concluindo que níveis séricos elevados de antigénio cursavam com pior prognóstico. <sup>(43)</sup>

## **DISCUSSÃO**

Após esta revisão sistemática constata-se que ainda há muito por esclarecer, principalmente na área do tratamento. Apesar de uma incidência crescente do carcinoma anal, o baixo número de doentes e a exclusão dos doentes HIV positivos dos ensaios clínicos, em quem a prevalência desta patologia é maior, não tem permitido a conclusão de estudos que avaliem novas terapêuticas.

Recentemente alguns estudos têm incluído os doentes com HIV nos ensaios clínicos<sup>(23)</sup>, o que se revela crucial visto que há muita controvérsia na possível toxicidade aumentada com o tratamento padrão nestes doentes, para além de permitir como já referido uma amostra maior com resultados mais significativos e generalizáveis. Já que uma das limitações dos estudos que excluem os doentes com HIV é não permitir a generalização dos resultados a esta população. Da mesma forma deveria incluir-se mulheres nos ensaios que testam o sexo anal recetivo como fator de risco, visto que a maior parte dos estudos só tem avaliado esta influência nos homens, não incluindo mulheres com o mesmo comportamento sexual.

Como referido anteriormente, constata-se uma redução de 80% dos carcinomas anais com a administração da vacina contra o HPV, portanto deveria considerar-se no plano nacional de vacinação o alargamento da vacina aos homens.

O tratamento tanto do carcinoma local como do metastizado pouco tem avançado nas últimas duas décadas, mais uma vez pela limitação do número de doentes, no entanto começam a surgir resultados positivos em estudos que testam terapêuticas que se revelaram eficazes em outros carcinomas escamosos de outras localizações, nomeadamente a terapia biológica.

A adequação da radioterapia individualmente, tendo em conta os fatores prognósticos individuais já referidos anteriormente, e as características biológicas do tumor, é uma estratégia promissora, assim como técnicas de radiação mais dirigidas que têm vindo a evoluir e que são de extrema relevância no sentido de diminuir a toxicidade, morbilidade e impacto na qualidade de vida.

## **CONCLUSÃO**

O carcinoma epidermóide do canal anal é uma das neoplasias mais prevalentes nos doentes com HIV, que é fator de risco para infeção por HPV, que por sua vez constitui uma causa major de carcinoma anal. O sexo anal recetivo representa também um fator de risco importante.

Alguns estudos foram realizados e continuam a surgir no sentido de encontrar citostáticos mais eficazes e alternativos, no entanto ainda não se obteve evidência suficiente para substituir a combinação recomendada de 5-FU e MMC no carcinoma localizado, e a 5-FU e cisplatina no metastizado.<sup>(23)</sup>

Muitos estudos são ainda necessários para evoluir no tratamento do carcinoma epidermóide do canal anal. Assim como na avaliação das características biológicas do tumor que nos permitam prever a resposta ao tratamento e uma adequação individual e mais eficaz do mesmo. No entanto sendo esta neoplasia uma patologia que se pode prevenir em quase todos os casos, o futuro deve avançar no sentido de melhorar a prevenção primária e secundária, com vacinação e rastreios, respetivamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CS S. Last's Anatomy: Regional and Applied. 10th Ed ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
2. Agur AMR, Lee, M.J. & Grant, J.C.B. . Grant's Atlas of Anatomy. 10th Ed ed. London, UK: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
3. Webb SP, Lee CS. Epidermoid cancer of the anal canal. Clinics in colon and rectal surgery. 2011;24(3):142-8.
4. Robb BW, Mutch MG. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Clinics in colon and rectal surgery. 2006;19(2):54-60.
5. Flejou JF. An update on anal neoplasia. Histopathology. 2015;66(1):147-60.
6. Tong WW, Hillman RJ, Kelleher AD, Grulich AE, Carr A. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. HIV medicine. 2014;15(2):65-76.
7. Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Welton ML, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;134(5):1147-55.
8. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas CR. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):139-62.
9. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;111(3):330-9.

10. Nagle D. Anal squamous cell carcinoma in the HIV-positive patient. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(2):102-6.
11. Ouhoumane N, Steben M, Coutlee F, Vuong T, Forest P, Rodier C, et al. Squamous anal cancer: patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer epidemiology*. 2013;37(6):807-12.
12. Mendez-Martinez R, Rivera-Martinez NE, Crabtree-Ramirez B, Sierra-Madero JG, Caro-Vega Y, Galvan SC, et al. Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *BMC infectious diseases*. 2014;14:671.
13. Gilbert DC, Williams A, Allan K, Stokoe J, Jackson T, Linsdall S, et al. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;109(1):146-51.
14. Lodish B, Kaiser, Krieger, Scott, Bretscher, Ploegh, Matsudaira. *Molecular Cell Biology*. 6th edition ed. New York, United States of America Freeman 2008.
15. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuisen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *British journal of cancer*. 2015;112(8):1358-66.
16. Garcia-Espinosa B, Moro-Rodriguez E, Alvarez-Fernandez E. Human papillomavirus genotypes in human immunodeficiency virus-positive patients with anal pathology in Madrid, Spain. *Diagnostic pathology*. 2013;8:204.

17. Cachay E, Agmas W, Mathews C. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV medicine*. 2015;16(3):191-5.
18. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, 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(22):11133-42.
19. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araujo J, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arquivos de gastroenterologia*. 2011;48(2):136-45.
20. Wasserman JK, Bateman J, Mai KT. Differentiated Squamous Intraepithelial Neoplasia Associated with Squamous Cell Carcinoma of The Anal Canal. *Histopathology*. 2015.
21. Sananpanichkul P, Pittyanont S, Yuthavisuthi P, Thawonwong N, Techapornroong M, Bhamarapratana K, et al. Anal Papanicolaou Smear in Women with Abnormal Cytology: a Thai Hospital Experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(3):1289-93.
22. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13052-9.
23. Eng C, Ahmed S. Optimal management of squamous cell carcinoma of the anal canal: where are we now? Expert review of anticancer therapy. 2014;14(8):877-86.

24. Mistrangelo DM, Bello M, Cassoni P, Milanese E, Racca P, Munoz F, et al. Value of staging squamous cell carcinoma of the anal margin and canal using the sentinel lymph node procedure: an update of the series and a review of the literature. *British journal of cancer*. 2013;108(3):527-32.
25. Spratt JS. Cancer of the anus. *Journal of surgical oncology*. 2000;74(2):173-4.
26. Ahmed S, Eng C. Optimal treatment strategies for anal cancer. *Current treatment options in oncology*. 2014;15(3):443-55.
27. 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.
28. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, Biagi JJ, Gastrointestinal Cancer Disease Site G. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clinical oncology*. 2014;26(8):473-87.
29. Rogers JE, Crane CH, Das P, Delclos M, Gould MS, Jr., Ohinata A, et al. Definitive chemoradiation in oligometastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2014;7(2):65-8.
30. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, Cunningham D, Samuel L, Geh JI, et al. Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1616-22.
31. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal

canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2550-7.

32. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, Waltzman R, Penzer J, Maisonet OG, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51(1):73-81.

33. Abunassar M, Reinders J, Jonker DJ, Asmis T. Review of anal cancer patients at the Ottawa hospital. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):653-8.

34. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:124.

35. Jones M, Hruby G, Stanwell P, Gallagher S, Wong K, Arm J, et al. Multiparametric MRI as an outcome predictor for anal canal cancer managed with chemoradiotherapy. *BMC cancer*. 2015;15:281.

36. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan 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.

37. Falk AT, Claren A, Benezery K, Francois E, Gautier M, Gerard JP, et al. Interstitial high-dose rate brachytherapy as boost for anal canal cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:240.

38. Tsuji S, Doyama H, Yamada S, Tominaga K, Ota R, Yoshikawa A, et al. Endoscopic submucosal dissection of a squamous cell carcinoma in situ in the

anal canal diagnosed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7(3):233-7.

39. Khawandanah M, Baxley A, Pant S. Recurrent metastatic anal cancer treated with modified paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin and third-line mitomycin/cetuximab. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2015;21(3):232-7.

40. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Xing Y, Delclos M, et al. Long-term results of weekly/daily cisplatin-based chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 2013;119(21):3769-75.

41. Kim S, Jary M, Mansi L, Benzidane B, Cazorla A, Demarchi M, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(12):3045-50.

42. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, et al. Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;113(3):331-6.

43. 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.

## **AGRADECIMENTOS**

À Mestre Elisabete pela sua dedicação, atenção, paciência e prontidão durante a realização deste trabalho.

## **ANEXOS**

- Normas de publicação (Revista Portuguesa de Cirurgia)

## Informação e Instruções aos Autores

(Authors willing to send papers for publication can find these Information and Instructions in english at Revista Portuguesa de Cirurgia's website: <http://spcir.com/revista>)

A **Revista Portuguesa de Cirurgia** é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

É uma revista científica, de periodicidade trimestral, que tem por objectivo a promoção científica da Cirurgia em geral e da Portuguesa em particular, através da divulgação de trabalhos que tenham esse propósito.

A sua **política editorial** rege-se pelos valores éticos, deontológicos e científicos da prática, educação e investigação em Cirurgia, de acordo com os critérios internacionais definidos pelo International Committee of Medical Journal Editors para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação. A Revista Portuguesa de Cirurgia segue as Normas Internacionais para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas conforme foram definidas pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, o também chamado The Vancouver style (Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals: writing and editing for Biomedical publication, em [www.icmje.org](http://www.icmje.org)), e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal (BMJ 1994; 308: 39-41) e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação ([www.publicationethics.org.uk](http://www.publicationethics.org.uk)).

Os autores são aconselhados a consultarem todas as normas para que haja conformidade com as regras e para que todos os manuscritos submetidos para publicação sejam preparados de acordo com os referidos Requisitos.

Todos os textos publicados são de **autoria conhecida**. A Revista compromete-se a respeitar todas as afirmações produzidas em discurso directo, procurando quando seja necessário editá-las, por razão de espaço, manter todo o seu sentido.

A Revista Portuguesa de Cirurgia compromete-se a respeitar e reproduzir todos e quaisquer resultados que sejam obtidos em trabalhos apresentados desde que cumpram os critérios de publicação. Todas as fotografias de pessoas e produtos que sejam publicados serão, salvo quando indicado em contrário, de produção própria. Em relação a imagens de produção externa todas as autorizações deverão ser obtidas antes da publicação, sendo a obtenção dessas

autorizações da responsabilidade do(s) autor(es).

**Publica** artigos originais, de revisão, casos clínicos, editoriais, artigos de opinião, cartas ao Editor, notas prévias, controvérsias, passos técnicos, recomendações, colectâneas de imagens, informações várias e outros tipos de trabalhos desde que relacionados com quaisquer dos temas que respeitam ao exercício da cirurgia geral, seja sob a forma básica, avançada, teórica ou aplicada.

**Os trabalhos para publicação poderão ser escritos em** Português, Inglês, Francês ou Espanhol.

O resultados de estudos multicêntricos devem ser apresentados, em relação à autoria, sob o nome do grupo de estudo organizador primário. Os Editores seguem os métodos de reconhecimento de contribuições para trabalhos publicados (Lancet 1995; 345: 668). Os Editores entendem que todos os autores que tenham uma associação periférica com o trabalho devem apenas ser mencionados como tal (BJS - 2000; 87: 1284-1286).

Para além da estrutura mencionada nos Requisitos Uniformes, o resumo do trabalho deve ter no mínimo duas versões (em português e em inglês) para além da da língua original. As palavras chave devem ser num máximo de 5, seguindo a terminologia MeSH (Medical Subject Headings do Index Medicus – [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).

Os trabalhos de investigação devem respeitar as regras internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial) e sobre a investigação animal (da Sociedade Americana de Fisiologia) e os estudos aleatorizados devem seguir as regras CONSORT.

Os artigos publicados ficarão da inteira propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, em parte ou no todo, sem a autorização dos editores. A responsabilidade das afirmações feitas nos trabalhos cabe inteiramente aos autores.

Trabalhos submetidos para publicação ou já publicados noutra Revista, não são, em geral, aceites para publicação, chocando-se com as regras internacionais e desta Revista. No entanto, podem ser considerados para apreciação pelos revisores artigos que se sigam à apresentação de um relatório preliminar, completando-o. Trabalhos apresentados num qualquer encontro científico, desde que não publicados na íntegra na respectiva acta, também serão aceites.

A publicação múltipla, em geral não aceitável, pode ter justificação desde que cumpridas certas condições, para além das mencionadas nos Requisitos Uniformes:

- Ter a publicação traduzida para uma segunda língua diferente da da publicação original;
- Existir informação completa e total para os Editores de ambas as Revistas e a sua concordância;
- A segunda publicação ter um intervalo mínimo de 1 mês;
- Ter as adaptações necessárias (e não uma simples tradução) para os leitores a que se destina a 2ª publicação;
- Ter conclusões absolutamente idênticas, com os mesmos dados e interpretações;
- Informação clara aos leitores de que se trata de uma segunda publicação e onde foi feita a primeira publicação..

Todos os devem apresentar um título, um resumo e as palavras chaves na língua original do artigo e em inglês, caso não seja a original que são da responsabilidade do autor(s).

Os nomes dos autores devem sempre seguir a seguinte ordem:

último nome,

primeiro nome,

inicial do nome do meio.

(Carvalho, José M.)

Entende-se como último nome o nome profissional escolhido pelo autor e que deve ser o utilizado em geral. Por razões de indexação, se o nome profissional for composto, por exemplo: Silva Carvalho, deverá ser colocado um hífen (Silva-Carvalho) para ser aceite como tal nos Indexadores.

### **Apresentação Inicial de Manuscrito**

Devem ser enviadas pelos Autores aos Editores:

- 1) Uma carta de pedido de publicação, assinada por todos os autores. Essa carta deve indicar qual a secção onde os autores entendem que mais se enquadre a publicação e as razões porque entendem que aí deve ser integrado, bem como a indicação da originalidade do trabalho (ou não, consoante o seu tipo); deve também indicar se algum abstract do trabalho foi ou não publicado (agradece-se que se juntem todas as referências apropriadas). Deve ser também referido se há algum interesse potencial, actual, pessoal, político ou financeiro relacionado com o material, informação ou técnicas

descritas no trabalho. Deve ser incluído o(s) nome(s) de patrocinador(es) de qualquer parte do conteúdo do trabalho, bem como o(s) número(s) de referência de eventual(ais) bolsa(s).

2) Um acordo de transferência de Direito de Propriedade, com a(s) assinatura(s) original(ais); sem este documento, não será possível aceitar a submissão do trabalho.

3) Cartas de Autorização (se necessárias) – é de responsabilidade do(s) autor(es) a obtenção de autorização escrita para reprodução (sob qualquer forma, incluindo electrónica) de material para publicação. Deve constar da informação fornecida, o nome e contactos (morada, mail e telefone) do autor responsável pela correspondência.

NOTA: Os modelos acima referidos estão disponíveis no site da revista

Estes elementos devem ser enviados sob forma electrónica – digitalizados para [secretariado.revista@spcir.com](mailto:secretariado.revista@spcir.com)

### **Apresentação Electrónica da versão para avaliação e publicação**

A cópia electrónica do manuscrito deve ser enviada ao Editor-Chefe, em ficheiro Word. Deve ser mencionado o título do trabalho, o nome do autor e o nome da Revista, e enviado para [secretariado.revista@spcir.com](mailto:secretariado.revista@spcir.com)

Cada imagem deve ser enviada como um ficheiro separado, de preferência em formato JPEG. As legendas das figuras e das tabelas devem ser colocadas no fim do manuscrito com a correspondente relação legenda/imagem. Também deverá ser indicado o local pretendido de inserção da imagem ou tabela no corpo do texto;

### **Categorias e Tipos de Trabalhos**

#### **a) Editoriais**

Serão solicitados pelos Editores. Relacionar-se-ão com temas de actualidade e com temas importantes publicados nesse número da Revista. Não deverão exceder 1800 palavras.

#### **b) e c) Artigos de Opinião e de Revisão**

Os Artigos de Opinião serão, preferencialmente, artigos de reflexão sobre educação médica, ética e deontologia médicas.

Os Artigos de Revisão constituirão monografias sobre temas actuais, avanços recentes, conceitos em evolução rápida e novas tecnologias.

Os Editores encorajam a apresentação de artigos de revisão ou meta-análises sobre tópicos de

interesse. Os trabalhos enviados e que não tenham sido solicitados aos seus autores serão submetidas a revisão externa pelo Corpo Editorial antes de serem aceites, reservando os Editores o direito de modificar o estilo e extensão dos textos para publicação.

Estes artigos não deverão exceder, respectivamente as 5400 e as 6300 palavras.

Os Editores poderão solicitar directamente Artigos de Opinião e de Revisão que deverão focar tópicos de interesse corrente.

#### **d) Artigos Originais**

São artigos inéditos referentes a trabalhos de investigação, casuística ou que, a propósito de casos clínicos, tenham pesquisa sobre causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças. O texto não poderá exceder as 6300 palavras.

#### **e) Controvérsias**

São trabalhos elaborados a convite dos Editores. Relacionar-se-ão com temas em que não haja consensos e em que haja posições opostas ou marcadamente diferentes quanto ao seu manuseamento. Serão sempre pedidos 2 pontos de vista, defendendo opiniões opostas. O texto de cada um dos autores não deverá exceder as 3600 palavras. Esta secção poderá ser complementada por um comentário editorial e receberemos comentários de leitores, sobre o assunto, no “Forum de Controvérsias” que será publicado nos dois números seguintes. Haverá um limite de 4 páginas da Revista para este Forum, pelo que os comentários enviados poderão ter de ser editados.

#### **f) Casos Clínicos**

São relatos de Casos, de preferência raros, didácticos ou que constituam formas pouco usuais de apresentação. Não deverão exceder as 1800 palavras, duas ilustrações e cinco referências bibliográficas

#### **g) Nota Prévia**

São comunicações breves, pequenos trabalhos de investigação, casuística ou observações clínicas originais, ou descrição de inovações técnicas em que se pretenda realçar alguns elementos específicos, como associações clínicas, resultados preliminares apontando as tendências importantes, relatórios de efeitos adversos ou outras associações relevantes. Apresentadas de maneira breve, não deverão exceder as 1500 palavras, três ilustrações e cinco referências bibliográficas.

#### **h) Cartas ao Editor**

O seu envio é fortemente estimulado pelos Editores.

Devem conter exclusivamente comentários científicos ou reflexão crítica relacionados com artigos publicados na Revista nos últimos 4 números. São limitadas a 900 palavras, um quadro/figura e seis referências bibliográficas. Os Editores reservam-se o direito de publicação, bem como de a editar para melhor inserção no espaço disponível. Aos autores dos artigos, que tenham sido objecto de carta ou cartas aos editores, será dado o direito de resposta em moldes

idênticos.

### **i) Imagens para Cirurgiões**

Esta secção do destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos cirúrgicos. O número máximo de figuras e quadros será de 5. As imagens deverão ser de muito boa qualidade técnica e de valor didáctico. O texto que poderá acompanhar as imagens deverá ser limitado a 300 palavras.

### **j) Outros tipos de Artigos**

Ainda há, dentro dos tipos de artigos a publicar pela Revista, outras áreas como “História e Carreiras”, “Selected Readings” e os “Cadernos Especiais”, podendo os Editores decidir incluir outros temas e áreas. De modo geral os textos para estas áreas de publicação são feitas por convite dos Editores podendo, contudo, aceitar-se propostas de envio. A Revista Portuguesa de Cirurgia tem também acordos com outras publicações congêneres para publicação cruzada, com a respectiva referência, de artigos que sejam considerados de interesse pelos respectivos Editores; os autores devem tomar atenção a que essa publicação cruzada fica automaticamente autorizada ao publicarem na Revista Portuguesa de Cirurgia.

## **Estrutura dos Trabalhos**

Todos os trabalhos enviados devem seguir estrutura científica habitual com Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões a que se seguirá a listagem de Referências Bibliográficas, de acordo com os diversos tipos de trabalhos. No caso de o trabalho se basear em material como questionários ou inquéritos, os mesmos devem ser incluídos e todo o material usado na metodologia deve estar validado.

Os Artigos de Opinião e de Revisão também deverão ter resumo e palavras-chave.

## **Revisão e Análise dos Trabalhos**

Todos os artigos enviados para publicação, serão submetidos a **revisão científica** prévia por revisores que serão pares profissionais.

**Os artigos realizados a convite dos Editores** não serão sujeitos a revisão por editores devendo, no entanto cumprir as normas de publicação da Revista.

O parecer dos revisores levará a que os artigos submetidos sejam:

- Aceites sem modificações;
- Aceites após correções ou alterações sugeridas pelos revisores ou pelo Conselho

Editorial e aceites e efectuadas pelos autores;

- Recusados.

Cópias dos trabalhos enviados com o pedido de publicação serão enviadas, de forma anónima, a 3 revisores, que se manterão também anónimos, escolhidos pelo Editor Científico e que receberão os artigos sob a forma de “informação confidencial”, sendo, na medida do possível, “apagadas” electronicamente do texto referências que possam identificar os autores do trabalho, não alterando o sentido do mesmo. Somente os trabalhos que cumpram todas as regras editoriais serão considerados para revisão. Todos os trabalhos que não cumpram as regras serão devolvidos aos autores com indicação da(s) omissão(ões). A apreciação dos trabalhos é feita segundo regras idênticas para todos e dentro de prazos claramente estipulados. O autor responsável pelos contactos será notificado da decisão dos Editores. Somente serão aceites para publicação os trabalhos que cumpram os critérios mencionados, seja inicialmente, por aceitação dos Revisores, seja após a introdução das eventuais modificações propostas (**os autores dispõem de um prazo de 6 semanas para estas alterações**). Caso estas modificações não sejam aceites o trabalho não será aceite para publicação.

O quadro de Revisores está estabelecido pelos Editores, por sugestão do Editor-Chefe e do Editor Científico sendo constituído pelos membros do Conselho Científico e, sempre que justificado por cirurgiões portugueses com dedicação e experiência reconhecida na área principal do trabalho em questão.

### **Direitos de Propriedade do Artigo (Copyright)**

Para permitir ao editor a disseminação do trabalho do(s) autor(es) na sua maxima extensão, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar uma Declaração de Cedência dos Direitos de Propriedade (Copyright). O acordo de transferência, (Transfer Agreement), transfere a propriedade do artigo do(s) autor(es) para a Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

Se o artigo contiver extractos (incluindo ilustrações) de, ou for baseado no todo ou em parte em outros trabalhos com copyright (incluindo, para evitar dúvidas, material de fontes online ou de intranet), o(s) autor(es) tem(êm) de obter, dos proprietários dos respectivos copyrights, autorização escrita para reprodução desses extractos do(s) artigo(s) em todos os territórios e edições e em todos os meios de expressão e línguas. Todas os formulários de autorização devem ser fornecidos aos editores quando da entrega do artigo.

**Outra informação**

Será enviado, ao autor de contacto indicado, um ficheiro .pdf, com a cópia exacta do artigo, na forma final em que foi aceite para publicação, bem como um exemplar da Revista em que o artigo foi publicado.