

CÂNCER DO CANAL ANAL

SUILANE C. R. OLIVEIRA
CAMILA M. VENCHIARUTTI MONIZ

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Estadiamento

A avaliação clínica dos pacientes com cancer de canal anal deve incluir biópsia do tumor primário, palpação da região inguinal, tomografia (CT) de tórax/abdome e ressonância magnética de pelve (RNM).^{1,2}

Se disponível pode-se complementar o estadiamento com PET-CT.³

Considerar coleta de sorologia para HIV, após consentimento do paciente.²

Em pacientes do sexo feminino recomenda-se avaliação ginecológica² e nos pacientes do sexo masculino avaliação urológica, com intuito de diagnóstico de outras lesões relacionadas ao HPV.

Estadiamento TNM AJCC 8 edição⁴**T - Tumor primário**

Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidencia de tumor primário
Tis	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (previamente denominado carcinoma in situ, doença de Bowen e neoplasia intraepitelial anal II-III, neoplasia intraepitelial anal de alto grau)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 mas ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes como vagina, uretra ou bexiga

Estadiamento TNM AJCC 8 edição⁴

N - Linfonodos regionais

Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos inguinais, mesorretais, íliaco interno ou íliaco externo
N1a	Metástase em linfonodos inguinais, mesorretais ou íliaco interno
N1b	Metástase em linfonodos íliaco externo
N1c	Metástase em linfonodos íliaco externo com qualquer linfonodo N1a

M - Metástases

M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

Grupos de Estadio Prognóstico (EC)

T	N	M	EC
Tis	NO	MO	0
T1	NO	MO	I
T1	N1	MO	IIIA
T2	NO	MO	IIA
T2	N1	MO	IIIA
T3	NO	MO	IIB
T3	N1	MO	IIIC
T4	NO	MO	IIIB
T4	N1	MO	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

CONSIDERAÇÕES E BASE CIENTÍFICA

Metanálise publicada em 2015 mostrou que a adição do PET mudou o estadiamento linfonodal em 28% dos pacientes e o TNM em 41%, no entanto ainda não existe evidência do impacto direto destes achados na sobrevida destes pacientes³. Dessa forma, quando disponível, o PET pode complementar o estadiamento.

Tratamento da doença localizada

Tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia (QRT)^{1, 2}

Para tumores de margem anal bem diferenciados T1N0M0 e sem comprometimento do esfíncter pode ser considerada ressecção cirúrgica com margens livres como primeira modalidade de tratamento.²

Pode-se considerar substituir 5-FU por capecitabina VO 825 mg/m² 12/12h nos dias de RDT.^{5,6}

Pacientes HIV negativo apresentam 5,7 vezes mais chance de apresentarem resposta parcial ou completa 6 meses após o tratamento com QRT quando comparados a pacientes HIV positivo.⁷ Dessa forma, sempre que possível é recomendado o tratamento combinado com doses habituais de QRT nos pacientes HIV positivo.² Entretanto, pacientes com CD4 < 200 ou com antecedente de complicações infecciosas associadas ao HIV podem necessitar de redução de dose ou uso de 5-FU/RDT ou RDT isolada sendo esta avaliação individualizada devido a ausência de estudos prospectivos randomizados nesta população.^{1,2}

Em pacientes idosos com múltiplas comorbidades avaliar a necessidade de redução de dose ou uso de 5-FU/RDT ou RDT isolada.

1ª Escolha^{1,2}

Mitomomicina	12 mg/m ² (dose máxima de 20 mg)	EV	D1
5-FU	1.000 mg/m ²	EV em 24 horas	D1, D2, D3 e D4 D29, D30, D31 e D32

Concomitante a RDT**CONSIDERAÇÕES E BASE CIENTÍFICA**

O estudo do UKCCCR incluiu 585 pacientes com CEC de canal ou margem anal que foram randomizados para radioterapia (RT) isolada ou RT concomitante a 5-FU infusional (1.000 mg/m² por 4 dias ou 750 mg/m² por 5 dias durante as semanas 1 e 5 da radioterapia) e mitomicina (12 mg/m² no D1).⁸ A adição de QT à RT foi associada com menor recidiva local (61 vs. 39%) e mortalidade causa-específica (28 vs. 39%). O estudo do EORTC incluiu 110 pacientes que foram randomizados para RT isolada ou RT combinada a 5-FU infusional (750 mg/m² por dia nos D1-D5 e D29-D33) associado a mitomicina (15 mg/m² no D1). Observou-se maior taxa de resposta patológica completa para o grupo de QT associado RT (80 vs. 54%), maior sobrevida livre de colostomia (32 vs. 18%) e sobrevida livre de progressão para o braço combinado.⁹ Em relação ao papel da mitomicina, o estudo do RTOG/ECOG mostrou que a adição da mitomicina ao FU infusional e radioterapia aumentava a sobrevida livre de colostomia (71 vs. 59%) e sobrevida livre de doença (73 vs. 51%).¹⁰

Alguns estudos suportam o uso da capecitabina em substituição ao 5-FU no CEC de canal anal com boa tolerância concomitante a radioterapia e com boa taxa de controle local.^{5,6} Em metanálise publicada em 2016 observou-se taxa de resposta completa em 6 meses de 88% (83-94%) nos pacientes com câncer anal tratados com capecitabina.⁶

2ª Escolha¹¹

Cisplatina	60 mg/m ²	EV	D1 e D29
5-FU	1.000 mg/m ²	EV em 24 horas	D1, D2, D3 e D4 D29, D30, D31 e D32

Concomitante a RDT

Considerar esta opção na indisponibilidade de mitomicina ou na presença de contra-indicações ao seu uso

CONSIDERAÇÕES E BASE CIENTÍFICA

No estudo ACT II 940 pacientes com CEC de canal anal foram randomizados para RT com FU infusional (1.000 mg/m² por dia nos dias D1 ao D4 e D29 ao D32) e cisplatina (60 mg/m² nos dias D1 e D29) ou mitomicina (12 mg/m² no D1). A taxa de resposta completa em 6 meses foi de 90,5 x 89,6% respectivamente para mitomicina e cisplatina. A sobrevida livre de colostomia foi semelhante entre os dois grupos.¹¹

Avaliação de resposta e seguimento

- Recomenda-se avaliação de resposta entre 8-12 semanas pós término de QRT com toque retal, anuscopia e CT de tórax/abdome e RNM de pelve.
- Se houver resposta clínica e radiológica completa, manter seguimento a cada 3-6 meses com exame clínico, anuscopia e palpação de linfonodos inguinais por 5 anos. Nos pacientes com T3/T4 ou LN+ considerar seguimento com exames de imagem anuais até o 3 ano.²
- Nos pacientes que não atingiram resposta clínica completa na primeira avaliação em 6-12 semanas pós QRT é recomendado reavaliação de resposta em 4 semanas. Se não houver progressão de doença deve ser mantido o seguimento a cada 3 meses até a resposta completa.²
- A cirurgia de resgate (amputação abdominoperineal) deve ser reservada aos casos de doença em progressão após o tratamento com QRT.^{2,12}
- Sugere-se a realização de biopsia na suspeita clínica/radiológica de progressão de doença.²

CONSIDERAÇÕES E BASE CIENTÍFICA

No estudo ACT II, foi realizada avaliação de resposta clínica tumoral após QRT em 3 momentos diferentes: 11 semanas após o início do tratamento, 18 semanas e após 26 semanas. Observou-se resposta clínica completa em 492 (52%) dos 940 pacientes na primeira avaliação em 11 semanas, 665 (71%) dos pacientes na avaliação na semana 18 e em 730 (78%) dos pacientes na avaliação na semana 26, sugerindo que alguns pacientes atingem resposta completa de forma mais tardia.¹² Este estudo não incluiu pacientes HIV positivo e a maioria dos pacientes apresentava tumores T1 e T2 e ausência de comprometimento linfonodal.

Doença metastática

Devido á raridade da doença não existem estudos randomizados de fase III para o tratamento do câncer anal metastático. Caso possível recomenda-se inclusão destes pacientes em protocolos de pesquisa

Em pacientes com doença metastática ao diagnóstico inicial, com baixo volume de doença sistêmica pode ser considerada QRT com intuito de controle de sintomas locais, aos moldes do tratamento para doença localizada

Primeira linha de tratamento

1ª Escolha

Cisplatina	75 mg/m ²	EV	D1
5-FU	750 mg/m ²	EV em 24 horas	D1, D2, D3, D4 e D5

Ciclos a cada 28 dias

2ª Escolha

Cisplatina	75 mg/m ²	EV	D1
5-FU	750 mg/m ²	EV em 24 horas	D1, D2, D3, D4 e D5

Ciclos a cada 28 dias

- Considerar o regime de 2ª escolha na ausência de infusor ou se houver contra indicação uso de cisplatina ou 5-FU
- Não existe evidência para metastasectomia de rotina em pacientes com CEC de canal anal. Entretanto, em pacientes selecionados e com doença oligometastática pode ser discutido manejo multidisciplinar (quimioterapia associada a metastasectomia, ablação por radiofrequência ou radioterapia estereotáxica por ex.).¹³
- Resultados promissores com o uso do nivolumabe no câncer anal metastático foram relatados em estudo recentemente publicado. São aguardados novos estudos, com maior número de pacientes, para definição do benefício da imunoterapia no câncer de canal anal metastático.¹⁴

CONSIDERAÇÕES E BASE CIENTÍFICA

Estudo retrospectivo com 77 pacientes com doença metastática, que incluiu 42 pacientes tratados com cisplatina 75 mg/m² D1 e 5-FU 750 mg/m² infusional em 24h D1-D5 a cada 28 dias e 24 com carboplatina AUC5 D1 e paclitaxel 175 mg/m² D1 a cada 21 dias, mostrou resposta parcial em 57% e doença estável em 29% dos pacientes que receberam cisplatina e 5-FU. Entre os pacientes que receberam carboplatina e paclitaxel 33% apresentou resposta parcial e 21% doença estável. Neste contexto 33 pacientes selecionados foram submetidos a tratamento multidisciplinar com intuito curativo e apresentaram sobrevida livre de progressão (16 vs. 5 meses) e sobrevida global superior aos pacientes que receberam apenas quimioterapia (17 vs. 53 meses). Por se tratar de estudo retrospectivo e com pequeno número de pacientes seus resultados devem ser interpretados com cautela. O manejo da doença oligometastática deve ser individualizado e discutido de forma multidisciplinar.¹⁵

Estudo de fase 2 publicado em 2017 avaliou uso de nivolumabe em pacientes (me-tastáticos ou localmente avançados não operáveis) refratários a pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Nos 37 pacientes avaliados 24% apresentaram resposta objetiva, sendo 2 respostas completas e 7 respostas parciais. São aguardados novos estudos, com maior número de pacientes, para definição do benefício da imunoterapia no câncer de canal anal.¹⁴

Referências

1. 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. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25 Suppl 3:iii10-20.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Available from: https://http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf
3. Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(11):3574-81.
4. Welton ML SS, Goodman KA, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer; 2017.
5. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, Alex AK, Braghirolli MI, Bariani G, et al. Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2016;47(1):75-81.
6. Souza KT, Pereira AA, Araujo RL, Oliveira SC, Hoff PM, Riechelmann RP. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedalscience*. 2016;10:699.
7. Moniz CMV , Ribeiro SC, Rivelli TG, Bariani GM, Chen A, Franco R, Nahas C, Pereira AAL, Ortega C, Sabbaga J, Meireles S, Coudry RA, Hoff PM. Prospective study of biomarkers in squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC) and their influence on treatment outcomes: Final results. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 3577)2017.
8. 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.

9. 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 Gas-trointestinal Cooperative Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):2040-9.
10. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mi-tomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradia-tion 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.
11. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saun-ders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a ran-domised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):516-24.
12. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiothera-py in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):347-56.
13. 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 sur-vival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotar-get*. 2014;5(22):11133-42.
14. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):446-53.