

JOSÉ HUMBERTO SIMÕES CORRÊA

**Ressecção abdominoperineal do reto após falha do
tratamento radioquimioterápico do carcinoma anal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo
Orientador: Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Corrêa, José Humberto Simões

Ressecção abdominoperineal do reto após falha do tratamento radioquimioterápico
do carcinoma anal / José Humberto Simões Corrêa. -- São Paulo, 2012.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Fábio Pinatel Lopasso.

Descritores: 1.Carcinoma de células escamosas 2.Neoplasias do ânus
3.Quimiorradioterapia 4.Ressecção abdominoperineal 5.Cirurgia de resgate
6.Tratamento conservador 7.Câncer anal

USP/FM/DBD-077/12

Dedico esse trabalho:

Aos meus pais, Maria Auxiliadora e Afonso, minha admiração pelo exemplo de vida, pautada em valores de retidão, caráter e senso de justiça. Com meu amor eterno.

À minha esposa Solange, cuja contribuição com ideias, sugestões e infinita paciência foi decisiva na realização deste trabalho.

Aos meus filhos: Marco Antonio, João Pedro e Paulo Henrique.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso, pela orientação, pelo caráter elevado, espírito desprendido de vaidade, pela forma serena e firme na elaboração desse trabalho.

Ao Dr. Eduardo Lami Pereira, suas sugestões e seu trabalho árduo foram fundamentais na elaboração desse texto.

Ao Dr. Rubens Kesley Siqueira de Paiva, seu estímulo contribuiu decisivamente para eu iniciar o curso de doutorado e realizar esse trabalho.

Ao Dr. Leonaldson Santos de Castro, suas correções e sugestões foram fundamentais na qualidade final desse trabalho.

À Dra. Patrícia Chaves de Freitas Campos Juca, pela sua amizade e apoio inestimável em diferentes momentos na realização do meu curso de doutorado.

Ao Doutorando João Pedro de Araujo Simões Corrêa, que não mediu esforços na realização desse trabalho, junto com seus colegas Sabrina Cristóforo Maciel Pereira e Francisco Nolasco, que contribuíram no levantamento dos dados.

Ao Dr. Marcos Fernando de Oliveira Moraes, pelas importantes oportunidades oferecidas, que transformaram a minha vida profissional.

Ao Dr. Jurandir de Almeida Dias, pela fundamental contribuição na minha formação profissional.

Ao Dr. Alemar Roge Salomão, pelos seus conselhos e contribuição na minha formação profissional.

Aos Drs. Mário Afonso Simões Corrêa e Luiz Eduardo Atalecio Araujo pelas sugestões na elaboração deste texto.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, Coordenador do Curso de Pós-Graduação do Programa do Aparelho Digestivo, pela excelência do curso.

Aos Professores José Jukemura, Júlio C. R. Pereira, Marcel Cerqueira César Machado e demais professores do Curso de Pós-Graduação do Programa do Aparelho Digestivo, pelos ensinamentos recebidos.

Ao Prof. Sandro Sperandei, pela análise e criação de um modelo estatístico que foi decisivo no conhecimento dos dados desse trabalho.

À Dra. Ivanir Martins de Oliveira, patologista gastrointestinal, que realizou a análise anatomopatológica desse trabalho.

Ao Dr. Carlos Henrique Debenedito Silva, cuja orientação foi fundamental para aprovação desse estudo no Comitê de Ética e Pesquisa do INCA.

Aos Drs. Odilon de Souza Filho e Sergio Bertolace de Magalhães, colegas do INCA, que contribuíram durante minha ausência parcial, para as atividades assistenciais naquela instituição.

Aos colegas da Seção de Cirurgia Abdominopélvica, Auguimar Malvezi, Carlos Eduardo Pinto, Eduardo Linhares Riello de Mello, Eliezer Leiderman, Ernesto Maier Rymer, Henry Luiz Najman, Hugo Tannus, José Paulo de Jesus, Mauro Monteiro Correia, Rafael Albagli e Rosana Farina, que participaram dessa casuística.

À Sra. Marise Sousa Quintanilha, Secretária da Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCA, cujo planejamento foi decisivo para ausentar-me parcialmente das atividades assistenciais.

À Sra. Maria Elisa de Oliveira, pelo seu profissionalismo e competência na formatação e correção deste trabalho.

À Sra. Vilma de Jesus, dinâmica secretária do Curso de Pós-Graduação do Programa do Aparelho Digestivo, pela dedicação e competência demonstradas.

À Bibliotecária Valéria Pacheco, pela valiosa ajuda na revisão bibliográfica desse trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptada de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de *dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas	ix
Lista de Figuras	xii
Lista de Gráficos	xiii
Lista de Tabelas	xv
Resumo	xviii
Summary	xix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
3 MÉTODOS	20
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	21
3.3 FLUXOGRAMA DO PACIENTE	22
3.3.1 Protocolo de radioterapia	23
3.3.2 Protocolo de quimioterapia	24
3.3.3 Conduta do tratamento cirúrgico	24
3.3.4 Estadiamento inicial	25
3.3.5 Análise anatomopatológica	27
3.3.6 Seguimento	28
3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	30
3.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DE DADOS	32
4 RESULTADOS	33
4.1 SOBREVIVÊNCIA GLOBAL	33
4.2 FATORES DEMOGRÁFICOS E HÁBITO DE VIDA	34
4.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO E CARACTERÍSTICAS DO TUMOR NA BIÓPSIA	35
4.4 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO CONSERVADOR	36

4.5	CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO	36
4.6	ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA DA PEÇA CIRÚRGICA	40
4.7	RECIDIVA E SEGUIMENTO	42
4.8	ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA	44
4.9	ESCORE DE RISCO PATOLÓGICO	49
4.10	SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA	57
5	DISCUSSÃO	58
6	CONCLUSÕES	75
	ANEXO	76
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICE	

Lista de Siglas e Abreviaturas

5-FU	- 5-Fluorouracil
AJCC	- Comitê da Junta Americana de Câncer
CDDP	- Cisplatina
CECA	- Carcinoma Epidermoide do Canal Anal
CEDA	- Carcinoma Epidermoide do Ânus
cGy	- Centigrays
cE	- Estadiamento clínico
cm	- Centímetros
cN	- Estadio clínico do linfonodo
cN ⁻	- Estadio clínico, linfonodo negativo
cN ⁺	- Estadio clínico, linfonodo positivo
cT	- Extensão clínica do tumor primário
cTNM	- Estadiamento clínico pré-tratamento
EDK	- Escala de Desempenho de Karnofsky
EDZ	- Escala de Desempenho de Zubrod
ERP	- Escore de Risco Patológico
G1	- Bem diferenciado (diferenciação celular do tumor)
G2	- Moderadamente diferenciado (diferenciação celular do tumor)
G3	- Pouco diferenciado (diferenciação celular do tumor)
Gy	- Grays

HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	- Papiloma Vírus Humano
IC	- Intervalo de confiança
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
IPNVL	- Invasão perineural, vascular e/ou linfática
IPNV ⁺	- Invasão perineural vascular e/ou linfática positiva
IPNVL ⁻	- Invasão perineural, vascular e/ou linfática negativa
ISC	- Infecção do Sítio Cirúrgico
MMC	- Mitomicina-C
PD	- Persistência de doença
pE	- Estadiamento anatomopatológico
pN	- Estadio linfonodal na análise anatomopatológica
pN ⁻	- Linfonodo negativo na análise anatomopatológica
pN ⁺	- Linfonodo positivo na análise anatomopatológica
pT	- Extensão do tumor (tamanho) na análise anatomopatológica
pTNM	- Estadiamento anatomopatológico
QT	- Quimioterapia
QT/RXT	- Quimiorradioterapia combinada
R0	- Ressecção completa sem resíduo tumoral
R1	- Ressecção incompleta, doença residual microscópica
R2	- Ressecção incompleta, doença residual macroscópica
RAP	- Ressecção abdominoperineal do reto
RD	- Recidiva da doença

RNM	- Ressonância nuclear magnética
RXT	- Radioterapia
SCAP	- Serviço de Cirurgia Abdominopélvica
SG	- Sobrevivência global
T	- Extensão do tumor primário
T1	- Tumor de até 2 cm
T2	- Tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm
T3	- Tumor maior que 5 cm
T4	- Tumor com invasão de órgãos adjacentes
TNM	- Classificação de estadio de tumor
UICC	- União Internacional Contra o Câncer
vs.	- Versus

Lista de Figuras

- Figura 1 - Figura demonstrando o estadiamento TNM, quanto ao tamanho do tumor (T) e estadio linfonodal27
- Figura 2 - Algoritmo do paciente com carcinoma anal tratado no INCA.....29
- Figura 3 - Paciente portadora de CEDA, submetida a RAP, colpectomia, vulvotomia e ressecção de musculatura glútea: a) paciente na posição genupeitoral para a realização do tempo cirúrgico perineal; b) ressecção finalizada, com exposição da parede anterior da vagina, músculo glúteo e região vulvar; c) confeccionado o retalho local miocutâneo em V; d) paciente com 30 dias de pós-operatório; e) peça cirúrgica constituída pelo retossigmoide, canal, margem anal, vulva, parede posterior da vagina e glúteo38
- Figura 4 - Demonstração, na análise anatomopatológica, das localizações dos tumores na região anorretal dos 111 pacientes com CEDA.....41

Lista de Gráficos

- Gráfico 1 - A curva de sobrevivência em 60 meses para os 111 pacientes submetidos à cirurgia de resgate, utilizando o método de Kaplan-Meier indica um tempo mediano de sobrevivência de 32 meses (IC 95%: 25-49 meses), com a probabilidade de sobrevivência superior a 60 meses igual a 24,5% (IC 95%: 16,2-37,0%). A linha cheia indica sobrevivência, a linha tracejada indica o IC 95%, e o sinal + indica censura.....33
- Gráfico 2 - Sobrevivência estimada em cinco anos dos 111 pacientes, classificados conforme o escore de risco patológico, utilizando-se as variáveis independentes cirurgia, IPNVL e pN50
- Gráfico 3 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate, para os perfis 1 e 251
- Gráfico 4 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 351
- Gráfico 5 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 452
- Gráfico 6 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 552
- Gráfico 7 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 653

Gráfico 8 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 7	53
Gráfico 9 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 8	54
Gráfico 10 - Curva de sobrevivência estimada em cinco anos dos 86 pacientes submetidos à cirurgia R0 de acordo com as variáveis IPNVL e pN, perfis 1, 2, 4 e 5	54
Gráfico 11 - Curva de sobrevivência estimada em cinco anos dos 25 pacientes submetidos à cirurgia R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN, perfis 3, 6, 7 e 8	55
Gráfico 12 - Sobrevivência estimada em cinco anos dos 111 pacientes submetidos à cirurgia R0 ou R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN.....	55
Gráfico 13 - Mediana de sobrevivência estimada em meses dos 111 pacientes submetidos à cirurgia R0 ou R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN	56
Gráfico 14 - A curva de sobrevivência livre de doença (SLD) para os 111 pacientes submetidos à cirurgia de resgate, utilizando o método de Kaplan-Meier indica um tempo mediano de SLD de 17 meses (IC 95%: 14-28 meses), com a probabilidade de SLD em 3 anos de 36 % (IC 95%: 27,5-47,1%) e 5 anos de 29,5% (IC 95%: 21,1-41,3%). A linha cheia indica sobrevivência, a linha tracejada indica o IC 95%, e o sinal + indica censura	57

Lista de Tabelas

- Tabela 1 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto aos fatores demográficos e hábito de vida34
- Tabela 2 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto ao estadiamento clínico e características do tumor na biópsia35
- Tabela 3 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto às características do tratamento conservador36
- Tabela 4 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto às características do tratamento cirúrgico37
- Tabela 5 - Distribuição dos tipos de procedimentos cirúrgicos realizados nos 111 pacientes portadores de CEDA que não responderam ao tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate39
- Tabela 6 - Distribuição dos tipos de complicações cirúrgicas (n=120) que ocorreram em 72 pacientes portadores de CEDA após serem submetidos à cirurgia de resgate39
- Tabela 7 - Distribuição das causas de reoperação em 14 pacientes portadores de CEDA, após serem submetidos à cirurgia de resgate40

Tabela 8 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto à análise anatomopatológica da peça cirúrgica	42
Tabela 9 - Análise dos pacientes que apresentaram recidiva (n=68), no período igual ou inferior a 6 meses e entre 6 meses e 12 meses inclusive, de acordo com a radicalidade cirúrgica, IPNVL, pN e sobrevivência mediana	43
Tabela 10 - Análise dos 111 pacientes de acordo com a evolução, com evidência de doença (n=68) vs. sem evidência de doença (n=43), na última consulta de seguimento, com as seguintes variáveis: radicalidade cirúrgica (R0 e R1-2), IPNVL e pN.....	43
Tabela 11 - Análise dos 41 pacientes que foram submetidos à cirurgia R0 e evoluíram sem evidência de doença de acordo com a IPNVL e pN.....	44
Tabela 12 - Valores de p para a análise univariada, de acordo com os diferentes valores de ρ . As variáveis em negrito indicam seleção para a análise multivariada nos 111 pacientes portadores de CEDA após RAP.....	45
Tabela 13 - Coeficientes do modelo final e sua interpretação, nos 111 pacientes portadores de CEDA após RAP, de acordo com a análise multivariada, sendo as variáveis independentes: cirurgia, IPNVL e pN	46
Tabela 14 - Perfis dos pacientes, a partir da combinação das variáveis independentes selecionadas, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate	48
Tabela 15 - Probabilidades de sobrevivência até cinco anos e tempo mediano em meses de acordo com cada perfil, estimadas a partir do modelo apresentado, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate	48

Tabela 16 - Escore preditivo de risco patológico a partir da combinação das variáveis independentes (cirurgia R0 vs. R1-2, IPNVL ⁺ vs. IPNVL ⁻ e pN ⁺ vs. pN ⁻) selecionadas, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate.....	49
---	----

Resumo

Corrêa JHS. *Ressecção abdominoperineal do reto após falha do tratamento radioquimioterápico do carcinoma anal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 83p.

INTRODUÇÃO: O tratamento padrão do Carcinoma Epidermoide do Ânus (CEDA) é a quimiorradioterapia ou radioterapia exclusiva. Os pacientes em que a terapêutica conservadora falha são tratados com Ressecção Abdominoperineal do Reto (RAP) de resgate. **OBJETIVOS:** Avaliar a sobrevivência com a RAP de resgate no CEDA, identificando os descritores favoráveis para sobrevivência maior e as características do agrupamento de variáveis relacionadas a descritores independentes de risco para mortalidade. **MÉTODOS:** Foram levantados dados através de 111 prontuários de portadores de CEDA, tratados inicialmente com quimiorradioterapia combinada ou radioterapia exclusiva e submetidos à RAP no período de outubro de 1982 a janeiro de 2011. **RESULTADOS:** A média de idade foi de 58 anos, 93 (83,8%) pacientes eram do sexo feminino e 80 (72,1%) da raça branca. O estadió cT3-4 compôs 66,7% e cN0 39,6% da casuística. A RAP foi indicada por persistência da doença (PD) em 61 (55%) pacientes e por recidiva (RD) em 50 (45%) pacientes. A ressecção cirúrgica sem resíduos tumorais (R0) foi realizada em 86 (77,5%) pacientes. O tempo médio de permanência hospitalar pós-operatório foi de 14 dias. A morbidade cirúrgica foi de 64,9%, sendo 78,3% dela devida às complicações da região perineal. Recidiva após RAP ocorreu em 68 (61,2%) pacientes, sendo 40 (58,8%) no primeiro ano do pós-operatório, a maioria locorregional (78%; 53/68). A mediana do seguimento foi de 16 meses (1,2-60 meses). Na análise multivariada, cirurgia R0 ($p < 0,001$), invasão perineural vascular e/ou linfática negativa ($p < 0,0001$) e linfonodo negativo na peça cirúrgica ($p = 0,03$) foram estatisticamente associados à maior sobrevivência. **CONCLUSÕES:** A taxa de sobrevivência global estimada em cinco anos foi de 24,5%, com mediana de sobrevivência de 32 meses. O subgrupo de pacientes submetidos a cirurgias R0 em cujas peças cirúrgicas não foram encontrados invasão perineural vascular e/ou linfática nem linfonodos comprometidos apresentou taxa de sobrevivência estimada em três e cinco anos de 74,4% e 55,0%, respectivamente, com mediana de sobrevivência de 87 meses. Não houve diferença significativa entre pacientes que evoluíram com PD ou RD. Identificou-se a cirurgia R1-2, invasão perineural vascular e/ou linfática e linfonodo positivo na peça cirúrgica como fatores preditivos independentes de mortalidade.

Descritores: 1.Carcinoma de células escamosas 2.Neoplasias do Ânus 3.Quimiorradioterapia 4.Ressecção abdominoperineal 5.Cirurgia de resgate 6.Tratamento conservador 7.Câncer anal

Summary

Corrêa, J.H.S. *Abdominoperineal resection of the rectum after failure of chemoradiation therapy for anal carcinoma* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012. 83p.

INTRODUCTION: The standard treatment for epidermoid carcinoma of the anus (ECA) is the association of chemotherapy (QT) and radiotherapy or exclusive radiotherapy (RT). When conservative treatment fails, patients are submitted to abdominoperineal resection of the rectum (APR). **OBJECTIVES:** To assess survival with salvage APR in ECA, identifying the most favorable independent descriptors for longer survival and the characteristics of the group of independent variables for mortality risk. **METHODS:** Data were collected from the medical records of 111 patients with ECA, initially treated with QT/RT or exclusive RT and later submitted to APR, from October 1982 to January 2011. **RESULTS:** Their mean age was 58 years, 93 (83.8%) patients were female, and 80 (72.1%) were Caucasian. The cT3-4 stage represented 66.7% of the case series and cN0, 39.6%. The APR was indicated due to persistence of disease (PD) in 61 (55%) patients and recurrence of disease (RD) in 50 (45%) patients. Surgical resection without residual tumor (R0) was performed in 86 (77.5%) patients. The mean postoperative hospital length of stay was 14 days. Surgical morbidity was 64.9%, of which, 78.3% related to perineal infection. Recurrence after APR was observed in 68 (61.2%) patients, 40 (58.8%; 40/68) of whom in the first postoperative year, mostly locoregional (78%; 53/68). The median follow-up was 16 months (1.2 - 60 months). On multivariate analysis, R0 surgery ($p<0.001$), absence of perineural and/or lymphovascular invasion ($p<0.0001$) and negative lymph node status in the surgical specimen ($p=0.03$) were associated with increased survival. **CONCLUSION:** Estimated overall survival rate in 5 years was 24.5%, with median survival of 32 months. There was no significant difference in survival after APR in patients who had PD or RD after conservative treatment. The subgroup of patients who underwent R0 and whose surgical specimen showed absence perineural and/or lymphovascular invasion and negative lymph nodes had an estimated survival rate at 3 and 5 years of 74,4% and 55,0%, respectively, with a median survival of 87 months. The following were identified as independent predictors of mortality: R1-2 surgery; presence perineural and/or lymphovascular invasion; and positive lymph node in the surgical specimen.

Descriptors: 1.Squamous cell carcinoma 2.Anal neoplasms
3.Chemoradiation 4.Abdominoperineal resection 5.Salvage surgery
6.Conservative treatment 7.Anal cancer

1 INTRODUÇÃO

A região anal é composta por margem e canal anal. O canal anal é um conduto de estrutura muscular complexa situado à jusante da ampola retal, cuja principal função é prover o mecanismo de continência retal. O canal anal tem de 3 a 5 centímetros de comprimento, permanecendo colapsado a maior parte do tempo, graças à ação da musculatura perineal. É órgão de transição entre o reto e a pele, dotado de um aparelho esfínteriano que mantém o conteúdo do reto continente acima do canal anal para matéria sólida, líquida e gasosa¹. A exoneração sem coordenação voluntária desse material pela região perineal ou por colostomia é uma das ações mais estigmatizantes do convívio social humano. A preservação do esfínter anal e a erradicação do tumor são os alvos centrais do tratamento conservador do câncer do ânus.

Os tumores malignos da região anal são neoplasias raras, correspondendo a aproximadamente 2% a 4% dos tumores do trato gastrointestinal². A estimativa para o ano de 2011 é de 1.600 novos casos no Brasil³, tendo sido de 5.290, para o ano de 2009, nos Estados Unidos⁴. A incidência do carcinoma epidermoide do ânus (CEDA) vem aumentando em todo o mundo desde a década de 1980, porém ainda é um tumor pouco frequente.

O CEDA é mais prevalente no sexo feminino⁵. Acomete as mulheres na proporção de 5:1. Sua incidência anual é de 1:100.000 na população heterossexual e de 35:100.000 em homens que praticam intercurso anal receptivo⁶. Ocorre com maior frequência na sexta década de vida⁷⁻⁸, enquanto que a média de idade ao diagnóstico em homens homossexuais é de 39 anos⁹. A associação de sexo anal, Papiloma Vírus Humano (HPV) e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em número crescente de pacientes com CEDA leva a crer que esses possam ter importância na patogênese dessa neoplasia¹⁰⁻¹¹.

O carcinoma epidermoide ou carcinoma de células escamosas constitui cerca de 80% das neoplasias da região anal. Algumas formas desse tumor são denominadas carcinoma basaloide ou cloacogênico. Os demais são representados por adenocarcinomas, melanomas e sarcomas¹²⁻¹⁷.

O tratamento desses tumores é um grande desafio por tratar-se de um órgão complexo, único e responsável pelo controle voluntário das dejeções fecais, função de suma importância na vida do ser humano. O advento da quimioterapia associada à radioterapia (QT/RXT) tornou possível a erradicação do CEDA sem a perda do esfíncter e sem gerar alterações na sexualidade¹⁸. Tornou-se o tratamento padrão, pois permitiu sensível melhora da qualidade de vida, bom controle da doença e sobrevivência superior à que se obtinha com a cirurgia radical. Na maioria dos pacientes, a doença é controlada com o tratamento conservador. Apesar do sucesso desse esquema terapêutico, em torno de 20%-40% dos casos apresentam persistência da doença (PD) ou recidiva da doença (RD)¹⁹⁻³¹. Nesses casos, o único método de resgate que pode propiciar controle locorregional da neoplasia e aceitáveis taxas de sobrevivência dos pacientes é a ressecção abdominoperineal do reto (RAP). Os resultados da cirurgia radical após falha do tratamento com QT/RXT ou RXT exclusiva no CEDA são escassos na literatura médica e as séries publicadas, na sua maioria, são compostas de pequeno número de pacientes. Os resultados e conclusões são divergentes e não há concordância sobre quais fatores prognósticos podem favorecer sobrevivência longa. Os esquemas terapêuticos primários não são uniformes com relação às doses de QT e RXT. Também, não existem critérios para a indicação do resgate cirúrgico e nem quais seriam os pacientes que se beneficiariam da cirurgia radical³²⁻⁵⁰.

São necessários estudos com o objetivo de identificar pacientes que se beneficiariam com o tratamento de resgate e outro grupo que evoluiria com elevada taxa de morbidade e recidiva, não atingindo a cura³²⁻⁵⁰. Assim, o papel do resgate cirúrgico para o CEDA é um tema para reflexão atual perante os resultados do seguimento a longo prazo de casuísticas mais extensas.

1.1 OBJETIVOS

O presente estudo, ao analisar uma série retrospectiva de 111 pacientes com CEDA, teve os seguintes objetivos:

- 1 - Avaliar a sobrevivência com a RAP de resgate no CEDA, após falha do tratamento conservador (QT/RXT ou RXT exclusiva);
- 2 - Identificar os descritores favoráveis para sobrevivência maior;
- 3 - Identificar as características do agrupamento de variáveis relacionadas a descritores independentes de risco para mortalidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Em 2005, Renehan et al.³² publicaram sua experiência de 73 pacientes submetidos à RAP entre 1988 e 2000. A coorte original era formada por 254 pacientes com CEDA, tendo 127 sido tratados com QT/RXT e 127 com RXT exclusiva. Cerca de 40% desses pacientes (99) não responderam ao tratamento conservador, apresentando RD ou PD em até três anos após o fim daquele tratamento. Apesar de 22 pacientes não terem sido operados pelos autores, foram incluídos na análise porque receberam o tratamento conservador no hospital-base, sendo posteriormente submetidos à cirurgia de resgate em outros centros. De todos aqueles 99 pacientes que apresentaram RD ou PD, 73 foram submetidos à cirurgia de resgate (74%), o que foi considerado excelente pelos autores. A cirurgia radical foi contraindicada em 26 pacientes (26%), os quais, dentro de 37 meses, morreram. Analisando-se apenas os pacientes submetidos à RAP (73), a taxa de sobrevivência foi de 55% e 40% em três e cinco anos, respectivamente. Não houve menção à morbidade pós-operatória, tendo os autores apenas citado o retardo da cicatrização do períneo (mais de três meses) como a complicação pós-operatória mais incapacitante (22 pacientes, 42%). Depois que se passou a utilizar retalhos miocutâneos, esse tipo de complicação não ocorreu mais. Segundo os autores, a detecção precoce da recidiva é fundamental para que se obtenha sucesso na RAP. Sugerem considerar a cirurgia radical como tratamento primário do carcinoma epidermoide nos seguintes casos: pacientes portadores de HIV, por não tolerarem bem o esquema de QT/RXT; pacientes acima de 70 anos, por não suportarem doses de RXT maiores do que 50 Gy; e pacientes que apresentam progressão da doença durante o tratamento combinado de QT/RXT, que deve então ser interrompido e a RAP indicada.

Nilsson et al.³³, em 2002, relataram a sua experiência de 15 anos com 35 pacientes portadores de CEDA que não responderam ao tratamento

conservador, operados em um único centro. O estadiamento clínico demonstrou que 62% dos pacientes eram cT1-2 e 89% apresentaram linfonodo negativo. A sobrevivência em cinco anos foi de 52%. Concluíram que o resgate dos pacientes que não responderam ao tratamento conservador é a RAP, mas está associada com altas taxas de complicações, principalmente perineais. Dos 35 pacientes analisados, 30 foram operados pelo mesmo cirurgião, sendo que um segundo cirurgião participou de seis casos e apenas quatro pacientes foram operados sem a assistência dos autores. Não observaram mortalidade operatória, embora um paciente tenha sofrido infarto agudo do miocárdio no período pós-operatório, evoluindo para o óbito quatro meses depois da cirurgia. Todos os 35 pacientes foram submetidos à RAP. A colpectomia parcial posterior foi acrescentada em 12 mulheres. Em dois homens, realizou-se prostatectomia parcial. Omentoplastia foi realizada em três pacientes. Fechamento primário do períneo foi obtido em 26 pacientes, sendo que, em nove, o curativo de Mikulicz foi aplicado. Posteriormente, três pacientes foram submetidos à reconstrução perineal com retalho miocutâneo, devido a retardo na cicatrização perineal. Treze pacientes evoluíram com infecção perineal necessitando de revisão cirúrgica sob anestesia geral. Em 23 pacientes, a cicatrização do períneo levou mais de três meses, sendo que em quatro pacientes a cura do períneo excedeu um ano. Treze pacientes apresentaram complicações extraperineais e sete tiveram que ser reoperados, sendo que três devido a hemorragia pélvica por via perineal, dois por obstrução intestinal, um por abscesso abdominal e um por deiscência abdominal. Dos 35 pacientes, em três a cirurgia de ressecção foi incompleta, com doença residual microscópica (R1). Um desses pacientes morreu três meses depois da RAP, outro morreu com 17 meses de operado e o terceiro estava vivo no oitavo mês de seguimento. Os outros 32 pacientes foram submetidos à cirurgia de ressecção completa sem resíduo tumoral (R0). Na época da última consulta do seguimento, 15 pacientes estavam vivos, dos quais 13 sem evidência de doença. A mediana do seguimento dos pacientes sobreviventes foi de 57 meses (8-176 meses) depois da RAP. Os autores

não encontraram significância estatística na análise multivariada para o desfecho dos pacientes com nenhum dos parâmetros estudados (extensão clínica do tumor primário – cT; estadió clínico do linfonodo – cN; tipo de falha: PD vs. RD; e idade), provavelmente porque o número de pacientes observados foi pequeno. A taxa de sobrevivência estimada em cinco anos depois da RAP foi de 52%. Houve RD após a RAP em 15 pacientes. A mediana da sobrevivência entre os pacientes com recidiva foi de 19 meses (1-78 meses). Apenas dois desses pacientes haviam sobrevivido na última consulta do seguimento. A RAP foi indicada para alguns pacientes ainda durante o tratamento com QT/RXT, ao se observar baixa resposta tumoral. A cirurgia com resíduo tumoral esteve relacionada com desfecho fatal em tempo relativamente curto.

Allal et al.³⁴, em 1999, revisaram sua experiência entre janeiro de 1976 e dezembro de 1996 com 42 pacientes que, depois do tratamento com QT/RXT, apresentavam: falha local (27 pacientes), regional (11 pacientes) e/ou metástase à distância (quatro pacientes). De todos esses pacientes, a RAP só foi possível em 23, sendo que os 19 restantes, exceto dois submetidos à excisão local, foram a óbito entre 1 e 47 meses (mediana, 11 meses). Daqueles submetidos à cirurgia, nove pacientes estavam vivos tendo tido benefício operatório. O restante apresentou recidiva como se segue: local, 11 pacientes; locorregional, nove (quatro com apenas recidiva regional); e doença metastática, dois. A sobrevivência global (SG) em cinco anos foi de 44,5%. Os autores concluíram ser necessária e de grande importância a detecção precoce da recidiva após RXT, para se obter bom resultado. O foco desse estudo era a simples descrição da amostra e da conduta empregada. Mais uma vez os resultados apresentados não dão suporte aos comentários dos autores nem às suas conclusões. Não houve referência aos achados anatomopatológicos e não foi isolada a cirurgia R0 ou qualquer outra variável como fator prognóstico sobre a sobrevivência dos pacientes. Importante notar que todos os oito pacientes classificados como tumor T4 evoluíram para óbito, assim como a maior parte (83%) daqueles com doença linfonodal. Todos os que não responderam ao tratamento

conservador e para os quais a RAP foi contraindicada morreram dentro de poucos meses. Desfecho pior foi encontrado entre os pacientes com PD (13 de 15 morreram) do que entre aqueles com RD (12 de 27 morreram), não tendo sido levado em conta que, desses 42 pacientes, apenas 23 foram submetidos à RAP. Não se sustenta, portanto, a conclusão de pior desfecho. Na realidade, a taxa de sobrevivência da coorte foi de apenas 28% em cinco anos.

Pocard et al.³⁵, em 1998, apresentaram revisão retrospectiva de 21 pacientes com CEDA submetidos à RAP depois de falha do tratamento com RXT exclusiva entre os anos de 1986 e 1995. Não houve mortalidade cirúrgica. A cirurgia R0 foi realizada em 85% dos casos. Comprometimento dos limites cirúrgicos foi observado em um paciente, e presença de doença linfonodal em dois. O fechamento do períneo se deu por sutura primária parcial em 11 pacientes e, em dez, foi utilizado o curativo de Mikulicz. Dos 11 pacientes com fechamento primário, três evoluíram com infecção, necessitando de drenagem do períneo, cujo tempo para cicatrização variou de três a quatro meses. A morbidade foi de 24% e, excluída a infecção de ferida, foi a seguinte: acidente vascular encefálico, dois pacientes; infecção urinária, um; pneumonia, um; fístula urinária, um; e obstrução intestinal, um. A média do seguimento foi de 40 meses (5-120 meses) depois da RAP. Na última consulta do seguimento, 11 pacientes estavam vivos, sendo nove sem evidência de doença. Entre aqueles que evoluíram para o óbito, a mediana foi de 23 meses para a RD e 25 meses para a PD. Quatro pacientes morreram de causas não relacionadas com o CEDA, sem evidência de doença num tempo médio de 30 meses após a RAP. A taxa bruta de sobrevivência em cinco anos foi de 33%. Os autores não utilizaram análise multivariada. A análise da sobrevivência foi obtida com a curva de Kaplan-Meier e os grupos foram comparados por meio do teste de *log-rank*. Os autores não encontraram significância estatística para o desfecho na comparação entre PD e RD.

Mullen et al.³⁶, em 2007, publicaram a série de 31 pacientes submetidos à cirurgia radical para CEDA, no período de 1990 a 2002. O seguimento mediano foi de 29 meses e a SG em cinco anos de 64%. Esse estudo não teve mortalidade, e a morbidade foi de 64% (20/31). A presença de tumores T3-4 foi de 35% (11/31). Os pacientes que apresentavam doença metastática linfonodal no início do tratamento conservador e aqueles que receberam dose total de RXT menor que 55 Gy tiveram pior prognóstico. Não se observou significância estatística no seguinte: PD vs. RD; cT1-2 vs. cT3-4; margens cirúrgicas positivas vs. margens negativas. As principais limitações desse estudo foram: pequeno tamanho da amostra, natureza retrospectiva, tempo de seguimento curto e falta de uniformidade no tratamento conservador, uma vez que parte da amostra recebeu QT/RXT fora do Hospital MD Anderson. Uma questão fundamental não foi respondida: quais pacientes devem ser submetidos à RAP e como deve ser a seleção?

Ghouthi et al.³⁷, em 2005, apresentaram os resultados da RAP de resgate em 36 casos tratados no Institut Paoli-Calmettes de Marselha, na França, entre 1987 e 2002. Só incluíram na análise os pacientes tratados com intenção curativa. Os nove pacientes (25%) com tumor cT1-2 e cN0 foram tratados exclusivamente com RXT. Os outros 26 pacientes com tumores mais avançados foram tratados com QT/RXT. Os autores não aguardaram a resposta do tumor ao tratamento: quando não houve regressão imediata do tumor ao término da QT/RXT, a RAP foi indicada. De notável nessa série é o fato de que todos os pacientes foram operados por apenas dois cirurgiões com grande experiência em cirurgia coloproctológica, tendo um deles participado de 30 cirurgias. Na análise dos dados, chama a atenção o fato de terem usado a data do diagnóstico como base para o cálculo da sobrevivência, o que a elevou artificialmente. A principal fraqueza desse estudo é a falta da descrição anatomopatológica da peça cirúrgica. É de se esperar que alguns dos pacientes operados tivessem ausência de tumor. A indicação da RAP foi baseada em biópsias positivas, embora seja do nosso conhecimento de experiência que, ao término do tratamento com

QT/RXT, parte dos pacientes ainda apresenta tumor residual. A esterilização das células neoplásicas leva algum tempo. Ocorreu recidiva do CEDA em 23 pacientes (64%) no tempo médio de 30 meses (intervalo de confiança – IC 95%: 10-44 meses). Essa recidiva ocorreu como se segue: na região pélvica, em nove pacientes; na região inguinal, em sete; e metástase à distância, em sete. Apesar dos pacientes que apresentaram recidiva depois da RAP terem sido tratados com dose adicional de QT, cinco evoluíram para óbito com tempo médio de sobrevivência de 11 meses. Na última consulta do seguimento, 75% dos pacientes estavam vivos (com e sem evidência de doença) e nove haviam morrido devido à doença. A taxa bruta de sobreviventes calculada em cinco anos foi de 69,4% (IC 95%: 52-87%). Não houve mortalidade operatória, mas a taxa de complicações cirúrgicas relacionadas à infecção perineal foi elevada. Dos 36 pacientes submetidos à RAP, os autores realizaram o fechamento primário em 33, tendo utilizado o curativo de Mikulicz em três. Desses 33 pacientes submetidos ao fechamento primário, 23 evoluíram com deiscência perineal, sendo necessária nova cirurgia com retalho miocutâneo em 14 e tratamento conservador em nove. Dos dez pacientes que apresentaram deiscência após o fechamento primário, cinco foram submetidos a nova cirurgia para fechamento do períneo com retalho. No total, a reconstrução pélvica foi realizada em 22 pacientes com ajuda de retalho como se segue: omentoplastia, em nove; retalho miocutâneo do reto abdominal, em dez; retalho com músculo gracilis, em dois; e associação de omentoplastia e reto abdominal em um paciente. Não se observou diferença de sobrevivência entre PD e RD. A taxa de sobrevivência em cinco anos foi de 69,4%. Seis pacientes apresentaram outras complicações cirúrgicas. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 22 dias (12-80 dias). Os autores concluíram que a RAP permite controle local do tumor e aumento significativo da sobrevivência.

Smith et al.³⁸, em 2001, publicaram uma série de 134 pacientes, que receberam QT/RXT para tratamento conservador do carcinoma epidermoide do canal anal (CECA). A falha do tratamento foi vista em 36 pacientes, 14

dos quais apresentaram CECA irressecável ou metástase à distância. Portanto, a RAP foi indicada somente em 22 pacientes. Dezoito recidivaram e evoluíram para óbito. Em 13 pacientes a recidiva foi pélvica, tendo sido pélvica e extrapélvica em cinco. A cirurgia com resíduo tumoral (R1) foi realizada em 10 dos 18 pacientes que morreram. O seguimento médio depois da RAP foi de 19 meses (variando de 5 a 70 meses) entre os pacientes que evoluíram para óbito. Apenas um desses pacientes apresentou recidiva tardia (50 meses), morrendo no 70º mês depois da RAP. O seguimento de toda a coorte foi de 30 meses em média (11-76 meses). Houve predominância de cT2 (11/22) e cT4 (6/22). Os pacientes evoluíram, após cirurgia radical, com altas taxas de recidiva (18/22) e para óbito devido à progressão da neoplasia anal. Os autores destacam a necessidade imperiosa da cirurgia R0, pois, quando essa não é possível, o benefício é pouco ou nenhum. A utilização de exames de imagem, tais como ultrassonografia endoanal e ressonância nuclear magnética (RNM) pré-operatória, é importante na seleção dos pacientes candidatos à RAP. A taxa de sobrevivência estimada em cinco anos para essa coorte foi de cerca de 13% (apenas três pacientes viveram até o 60º mês, tendo um deles evidência de doença).

Eeson et al.³⁹, em 2011, relataram o desfecho de 51 pacientes submetidos à RAP de resgate depois da falha do tratamento com QT/RXT, entre 1998 e 2006. Analisaram o registro de 395 pacientes consecutivos de carcinoma de canal anal tratados com QT/RXT ou RXT exclusiva. A falta de resposta ao tratamento conservador foi verificada em 128 pacientes (32,4%). Desses, 51 pacientes preencheram os critérios para inclusão no estudo. A PD foi observada em 20 pacientes e a RD em 31. A mediana do tempo necessário para diagnosticar falha do tratamento conservador foi de 8,3 meses. A mediana do seguimento a partir da data do diagnóstico da falha foi de 34 meses. Considerando-se apenas os pacientes que evoluíram para óbito, a mediana de seguimento foi de 31 meses, enquanto que para os vivos, ela foi de 53 meses. A taxa de sobrevivência em cinco anos para os pacientes submetidos à RAP de resgate foi de 29% (mediana de 22 meses;

IC 95%: 13,1-39,7 meses). A taxa de sobrevivência livre de doença em cinco anos foi de 24,7%. Houve uma morte até 30 dias após a cirurgia, de causa desconhecida, sendo classificada, portanto, como mortalidade operatória. A cirurgia R0 foi realizada em 32 pacientes (63%), a cirurgia R1 em 11 pacientes, a cirurgia R2 em quatro pacientes e a cirurgia com limites desconhecidos em quatro pacientes. Dos 32 pacientes operados com intenção curativa (cirurgia R0), 18 evoluíram com recidiva, tendo sido locorregional em dez pacientes e somente à distância em oito. Dos 19 restantes (cirurgia R1-2 ou cirurgia com limites desconhecidos), a recidiva ocorreu em 15. Portanto, apenas 18 pacientes (35%) estavam livres de doença na última consulta do seguimento. Na análise multivariada, margem comprometida pelo tumor foi o indicador mais poderoso da taxa de SG ($p=0,03$) e sobrevivência livre de doença ($p<0,001$). Margens negativas, quando comparadas com margens positivas, foram associadas com melhor SG em cinco anos (41,7% vs. 0%) e mediana de sobrevivência mais elevada (33,0 vs. 14,3 meses). Pela análise de regressão múltipla, os seguintes fatores não apresentaram significância estatística sobre a sobrevivência: idade > 55 anos; sexo; tamanho do tumor; presença de linfonodo positivo no diagnóstico; estadio de classificação de tumor (TNM); presença ou ausência de linfonodo positivo no momento da recidiva; e tipo de falha (PD ou RD). Os autores relataram que, dos pacientes que apresentaram falha, mas não puderam ser resgatados pela RAP (77 pacientes), todos estavam mortos dois anos depois do diagnóstico da falha, com mediana de sobrevivência de apenas seis meses. Segundo os autores, a força do estudo reside no fato de terem analisado um número significativo de pacientes em período relativamente curto e atualizado com os nossos dias. Citaram o fato de que seus resultados coincidem com os de outros centros cujas taxas de SG em cinco anos variaram entre 24% e 65%^{32,36,41,44}. O estudo analisou um subgrupo de pacientes com linfonodo positivo ou suspeita clínica de envolvimento linfonodal inguinal. Realizaram sete linfadenectomias em seis pacientes por causa de metástase inguinal isolada. Não especificaram se a cirurgia foi realizada no momento da RAP ou posterior. Na última consulta do

seguimento, três pacientes tinham morrido de metástase à distância no 4º, 11º e 55º meses. Um paciente morreu 11 meses após a cirurgia sem doença. Outro paciente estava vivo sem doença 55 meses após linfadenectomia bilateral. Não foi documentada falha depois da linfadenectomia em nenhum paciente. Quatro dos seis pacientes haviam recebido RXT inguinal na época do diagnóstico. A mediana de SG foi de 11 meses para os pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal após recidiva regional do CEDA. O tamanho da amostra foi insuficiente para avaliação de outros indicadores. No entanto, os autores afirmaram que os dados do estudo sugerem tendência para taxas de recidiva mais elevadas nos pacientes HIV-positivos ($p=0,08$).

Stewart et al.⁴⁰, em 2007, relataram a experiência do grupo com o tratamento de 22 pacientes (13 mulheres e 9 homens) com CECA submetidos à RAP de resgate por falha ao tratamento conservador no Barnes-Jewish Hospital entre 1985 e 2001. A idade dos pacientes variou de 42 a 87 anos (mediana, 60,5 anos; média, 62 anos). A histologia confirmou CECA em 21 pacientes, tendo um deles sido diagnosticado com carcinoma adenoescamoso. Quanto ao estágio cT, nove pacientes tinham tumor T2, 11 tinham tumor T3, um tinha tumor T4, e, em outro paciente, o estágio cT era desconhecido. Sete pacientes dessa série receberam QT/RXT em outro hospital. Na época do diagnóstico, quatro apresentavam linfonodo inguinal comprometido e um paciente apresentava metástase. Três pacientes tinham comprometimento linfonodal perirretal, observado nos exames de imagem. O paciente com metástase hepática foi submetido à ressecção da mesma junto com a RAP de resgate. O tempo mediano para o aparecimento da recidiva (PD + RD) foi de sete meses (0-38 meses). O tempo mediano para recidiva entre os óbitos foi de 2,5 meses e para os pacientes vivos foi de 12 meses (0-38 meses). O tempo mediano entre o final do tratamento conservador e a RAP de resgate foi de dez meses (1-38 meses). A mediana de tempo para a cirurgia para os pacientes com RD foi de 15 meses (2-38 meses) e, para os pacientes com PD, foi de três meses (1-19 meses). A cirurgia teve intenção curativa em 20 pacientes, enquanto em dois pacientes a RAP foi paliativa.

Não houve mortalidade atribuída à cirurgia. A taxa geral de complicações foi de 78%. Foram observadas as seguintes complicações até o 30º dia pós-operatório em 18 (81%) pacientes: deiscência perineal, em 13 pacientes (22,6%), tendo um necessitado reoperação; abscesso pélvico, em um paciente; obstrução intestinal, em um paciente; retenção urinária, em dois pacientes; e disfunção erétil, em dois pacientes. O tempo mediano necessário para cicatrização do períneo em 12 dos 13 pacientes com deiscência foi de sete meses (3-12 meses). Na última consulta do seguimento, 11 pacientes estavam sem evidência de doença, sete apresentavam recidiva local, três tinham recidiva à distância e um paciente, recidiva local e à distância. A força desse estudo reside na descrição minuciosa dos achados anatomopatológicos. Dos 22 pacientes submetidos à RAP de resgate, 20 tiveram a confirmação do diagnóstico de CECA, enquanto dois outros foram diagnosticados com carcinoma adenoescamoso, e, portanto, não deveriam ter sido incluídos na análise. Os tumores foram pequenos (0 a 7 cm; mediana de 3 cm). Entre os pacientes com PD, a mediana de tamanho foi de 2 cm (0 a 4,5 cm). Apenas dois pacientes tinham linfonodos perirretais comprometidos pelo tumor na peça cirúrgica. Em nove pacientes, foi encontrada invasão perineural, vascular e/ou linfática (IPNVL). O grau de diferenciação celular do tumor observado nas peças cirúrgicas foi o seguinte: bem diferenciado (G1), um paciente; moderadamente diferenciado (G2), oito pacientes; e pouco diferenciado (G3), dez pacientes. Em três pacientes, o grau de diferenciação não foi mencionado. Em 13 pacientes (59%), a peça cirúrgica mostrou margens livres de tumor (cirurgia R0), sendo que em sete pacientes (31,8%) os limites cirúrgicos estavam comprometidos, e em dois pacientes tais limites eram desconhecidos. A mediana de SG para os 22 pacientes foi de 18 meses. A sobrevivência livre de doença foi de 10,5 meses para todo o grupo. Na época da última consulta de seguimento, 12 pacientes tinham morrido devido ao câncer anal, todos por recidiva, e dez estavam vivos sem evidência de doença. A mediana de idade dos mortos foi maior (70 anos) do que a dos sobreviventes (58 anos). Na análise univariada (teste exato de Fisher), margens comprometidas

influenciaram negativamente a sobrevivência livre de doença. Na conclusão do estudo, os autores sugerem que tumores mais avançados e G3 devem ser submetidos à RAP mais precocemente, de modo planejado, sem aguardar o reaparecimento do tumor. Não se basearam em dados objetivos para essa sugestão. Objetivamente, pela análise dos seus dados, não existiu diferença em complicações e sobrevivência entre os pacientes submetidos à RAP de resgate tanto na PD quanto na RD, na amostra descrita.

O estudo de Akbari et al.⁴¹, publicado em 2004, compreendeu o período entre 1980 e 2001. De 177 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas do ânus submetidos a algum tipo de cirurgia no serviço, selecionaram 62 pacientes que preencheram os critérios para inclusão no estudo: 1) carcinoma epidermoide do ânus confirmado pela patologia; 2) pacientes tratados inicialmente com QT/RXT; 3) cirurgia de resgate com intenção de cura; e 4) documentação adequada. Os pacientes depois de estudados retrospectivamente foram classificados de acordo com os dados disponíveis como se segue: vivo sem evidência de doença; vivo com evidência de doença; vivo com estado da doença desconhecido; óbito por doença; óbito por complicações pós-operatórias; óbito sem doença; e óbito com estado da doença desconhecido. Do total de 62 pacientes, 41 eram do sexo feminino. A mediana da idade do grupo foi de 58 anos (38-83 anos). Os autores não conseguiram preencher vários itens dos parâmetros estudados. Como não obtiveram a medida em centímetros do tumor na entrada em 29 dos 62 pacientes, não puderam, portanto, classificá-los adequadamente (estadiamento clínico pré-tratamento – cTNM). Assumiram que, por falta de descrição da presença de linfonodo na avaliação inicial, os pacientes eram N0. Em 35 pacientes, a diferenciação patológica do tumor não foi especificada. Em apenas dois casos o tumor foi classificado como G1. Em 37 pacientes, o tratamento conservador foi realizado em outro hospital e encaminhado para o Memorial Sloan-Kettering Cancer Center para cirurgia de resgate. Dos 62 pacientes, apenas 55 foram submetidos à RAP de resgate, tendo cinco sido submetidos a linfadenectomia inguinal e dois, a ressecção anterior do reto. A RAP foi complementada por

linfadenectomia inguinal concomitante em dois pacientes. Embora todos os pacientes tenham sido operados com intenção curativa, a margem estava comprometida em nove, sendo que em um havia metástase hepática. Esses pacientes foram considerados como portadores de doença persistente no pós-operatório. Mesmo depois da análise da peça cirúrgica pela patologia, ainda faltavam muitos dados, como tamanho do tumor e IPNVL. Os autores tiveram o cuidado de não incorporar os pacientes com dados desconhecidos na análise de sobrevivência. Assim, cinco pacientes, cuja situação da margem cirúrgica era desconhecida, foram excluídos da análise de sobrevivência. Portanto, de 55 pacientes submetidos à RAP radical, nove tinham margens positivas, cinco tinham margens desconhecidas e 41 entraram na análise como margens negativas. O seguimento dos pacientes depois da RAP de resgate variou de 3,4 a 160,5 meses (mediana de 24,2 meses). Entre os pacientes que evoluíram para óbito, a mediana de seguimento foi de 13,8 meses, enquanto, entre os sobreviventes, a mediana de seguimento foi de 29,6 meses. O tempo mediano entre o último contato com o paciente (por correspondência) e o momento da análise dos dados foi de 6,4 meses. Na última avaliação do seguimento, a situação dos pacientes era a seguinte: 21 não apresentavam evidência de doença; quatro estavam vivos com doença; um estava vivo com estado de doença desconhecido; 27 óbitos por doença; um óbito por complicação pós-operatória; cinco óbitos com estado de doença desconhecido; e três óbitos por outras causas. Houve um óbito pós-operatório devido a sepse aproximadamente três semanas depois da RAP de resgate. O paciente com estado de doença desconhecido apresentou recidiva perineal sete meses depois da RAP e foi reoperado com ampla excisão perineal e rotação de retalho miocutâneo. Um contato telefônico mostrou que o paciente estava vivo 40 meses depois da RAP. Mesmo com essas limitações, os autores incluíram todos os 57 pacientes submetidos à RAP e ressecção anterior do reto na análise de sobrevivência. A taxa de sobrevivência atuarial de cinco anos foi de 33%, com mediana de 34,1 meses. Os pacientes com margens comprometidas apresentaram mediana de sobrevivência de apenas 10,1 meses e nenhum estava vivo

após cinco anos. Na amostra estudada, os pacientes com margens negativas apresentaram taxa de sobrevivência em cinco anos de 38% e mediana de sobrevivência de 56,5 meses. Os pacientes com doença nodal na época da RAP apresentaram taxa de sobrevivência em cinco anos de 11% e mediana de sobrevivência de oito meses. Os autores encontraram diferença na taxa de sobrevivência em cinco anos entre os pacientes submetidos à RAP por RD e PD, mas os seus dados não podem ser levados em conta, devido à falta de consistência. De objetivo, ficou a mensagem de que nenhum dos pacientes com margens positivas na peça cirúrgica sobreviveu mais de dois anos depois da RAP de resgate. A taxa de sobrevivência de 51% em cinco anos dos pacientes submetidos à RAP por recidiva do CECA pode ser apenas incidental.

Bai et al.⁴², em 2004, trataram 16 pacientes no período de 1978 a 1994, sendo 14 submetidos à RAP e dois, a excisão local, sem mortalidade no pós-operatório. O seguimento mediano foi de 120 meses (5-245 meses) e nove pacientes evoluíram para óbito com doença em atividade. Nessa casuística, houve uma alta taxa de complicações perineais (100%) e um tempo grande para cicatrização do períneo, que foi de três meses em oito pacientes. Os autores concluíram que tumores T4 e doença linfonodal positiva são fatores de prognóstico reservado.

Mariani et al.⁴³, em 2008, publicaram a maior série na literatura, 83 pacientes, no período de 1969 a 2004, com uma mortalidade cirúrgica de 4,8% e seguimento mediano de 104 meses. As análises realizadas foram univariadas e demonstraram que pacientes do sexo feminino, com idade inferior a 55 anos, cT1-2, cN0 e ausência de tumor avançado evoluem com sobrevivência longa. A PD vs. RD não teve significância estatística nessa série. A SG foi de 62,8% e 56,5% em três e cinco anos, respectivamente. Os autores relataram que, dos 47 indivíduos que morreram, 27 o fizeram por causas outras que não o câncer, tendo sido incluídos na análise de sobrevivência.

Schiller et al.⁴⁴, em 2007, apresentaram sua experiência de 40 casos tratados com cirurgia, tendo dois pacientes sido submetidos a excisão local e 38, a RAP. Em 24 procedimentos, houve ressecção multivisceral. A mortalidade foi 5%, a morbidade, 72%, e o seguimento mediano, 18 meses. A SG foi 39% e a sobrevivência livre de doença, 30%. A RD ocorreu em 21 pacientes, sendo 86% (18/21) locorregional. A falha à distância foi de 48% (10/21). Em seu estudo, os autores chamam a atenção para os seguintes fatores preditivos de prognóstico reservado: sexo masculino; escore Charlson de morbidade; e tamanho do tumor. Os fatores preditivos de sobrevivência livre de doença foram margem cirúrgica negativa e ausência de IPNVL. Concluíram que a falta de resposta ao tratamento conservador é um prenúncio de mau prognóstico, sugerindo uma grande agressividade tumoral e, conseqüentemente, uma alta taxa de recidiva após RAP.

Papaconstantinou et al.⁴⁵, em 2006, publicaram seu estudo com 19 pacientes, sendo 15 submetidos a RAP. A SG foi de 40% (6/15) e a sobrevivência livre de doença, 47% (7/15). O seguimento mediano foi de 14 meses (2-95 meses), com morbidade cirúrgica de 80% (12/15), relacionada à região perineal. O tempo mediano de cicatrização do períneo foi de 2,8 meses (0-6 meses). Os autores acreditam tratar-se de um fator preditivo de bom prognóstico naqueles pacientes que apresentam resposta à QT/RXT na avaliação final do tratamento conservador, ou seja, na análise univariada, os pacientes que evoluíram com RD apresentaram maior sobrevivência em relação aos casos de PD. Os autores concluíram que os pacientes com RD são os melhores candidatos à RAP.

Ferenschild et al.⁴⁶, em 2005, no período de 1985 a 2000, avaliaram 18 casos tratados pelo procedimento radical e com sobrevivência em cinco anos de 30%. Os autores defendem o uso do retalho miocutâneo para fechamento do períneo, com o objetivo de diminuir as complicações frequentes nessa região anatômica. Relatam mortalidade operatória de 0%, mas com uma morbidade expressiva de 67% (12/18) e taxa de reoperação de 47%. As sobrevivências de três e cinco anos foram de 50% e 30%,

respectivamente. Quanto aos fatores de prognóstico reservado, referem que os pacientes que se apresentam antes da QT/RXT com doença linfonodal na região inguinal têm sobrevivência curta.

Rodrigues et al.⁴⁷, em 2004, publicaram uma série nacional, realizaram resgate cirúrgico de cinco pacientes portadores de CECA. Quatro evoluíram para óbito, a sobrevivência média foi de seis meses, e apenas um paciente encontra-se vivo sem evidência de doença com cinco anos de controle.

Grabenbauer et al.⁴⁸, em 1998, publicaram uma série de 62 pacientes com CEDA no período de 1985 a 1996 tratados com QT/RXT. Utilizaram anticorpo monoclonal para detectar fatores de prognóstico e observaram que os casos com alta proliferação celular medida através de MIB1 (*mind bomb homolog 1* – *Drosophila*) estavam associados à sobrevivência maior e evoluíram sem a necessidade de colostomia ($p=0,04$). Os autores acreditam que o anticorpo monoclonal possa ajudar a selecionar subgrupos de pacientes com fatores prognósticos reservados e alto risco de falha local após tratamento conservador, sendo desejável submetê-los a cirurgia radical precocemente ou mantê-los com seguimento a intervalos mais curtos. A RAP foi realizada em quatro pacientes (13%), e esses quatro evoluíram sem evidência de doença.

Van der Wal et al.⁴⁹, em 2001, publicaram a experiência do Johns Hopkins Hospital com 17 pacientes submetidos a RAP de resgate entre 1º de janeiro de 1980 e 31 de dezembro de 1998. Quatro pacientes foram excluídos da análise de sobrevivência, a saber: um submetido a cirurgia R1; um com metástase óssea; e dois com metástase hepática. Quando da análise da peça cirúrgica, constatou-se que sete pacientes foram submetidos à cirurgia R1. A ausência de CEDA na peça cirúrgica de três pacientes indicou que eles não deveriam ter sido operados e esses pacientes foram incluídos na análise de sobrevivência. Na última consulta do seguimento, cinco pacientes estavam vivos e não apresentavam evidência de doença, um estava vivo com evidência de doença e sete tinham evoluído para óbito.

Quanto aos quatro pacientes excluídos porque foram operados com intenção paliativa, todos morreram em até seis meses depois da RAP. Dos 13 pacientes operados com intenção curativa, oito apresentaram recidivas, que foi pélvica ou inguinal em cinco e pélvica com metástase hepática concomitante em três. A metade dos pacientes com recidiva foi tratada adicionalmente com QT de resgate. Na realidade, apenas dois pacientes foram beneficiados com a RAP, pois, dos 13 operados, três estavam sem doença na peça e oito evoluíram com recidiva. Os autores relataram mediana de seguimento de 53 meses para os pacientes operados com intenção curativa. Relataram também, inúmeras complicações infecciosas na região perineal.

O estudo do Sunesen et al.⁵⁰, em 2009, descreveram 49 pacientes tratados por cirurgia para neoplasia de canal anal. Os autores apontaram que a idade foi um fator preditivo de sobrevivência, mas que, após a correção pelo tipo de cirurgia, seu efeito foi modesto. Concluem que o tipo de cirurgia (R0) foi a única variável importante.

Como demonstrado nessa revisão, a maioria das séries relatadas na literatura apresenta limitações, quais sejam: pequeno número de casos; conteúdos heterogêneos; e casuísticas com objetivos não classificatórios dos fatores intrínsecos relacionados à sobrevivência e mortalidade pós-operatória a longo prazo. Os fatores com potencial para agir com independência aparentemente têm sido avaliados com critérios clínicos e anatomopatológicos ainda não bem definidos para identificar associações de risco para menor sobrevivência após RAP de resgate após falha do tratamento conservador. Tais limitações dificultam o entendimento da análise estatística, da organização metodológica e dos resultados dos estudos. A discussão desses casos dos estudos é longa e acrescenta pouco. Outra grande dificuldade é a definição/descrição exata do tamanho das amostras utilizadas, especialmente na análise multivariada.

3 MÉTODOS

Entre 1º outubro de 1982 e 31 de janeiro de 2011, 640 pacientes portadores de CEDA, com doença locorregional, foram admitidos para tratamento no Hospital de Câncer I do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Daqueles 640 pacientes, 445 foram tratados com QT/RXT e 195 com RXT exclusiva. Parte desses pacientes foi objeto de dois estudos já publicados, um de fase II²³ e outro de fase III²⁹. No período, 211 pacientes não responderam ao tratamento conservador, mas apenas 125 foram submetidos à cirurgia radical. Foram levantados dados desses 125 pacientes, tendo 14 sido excluídos da análise, a saber: um por ter sido submetido a RXT exclusiva incompleta (10 Gy); oito por terem evoluído para óbito no período pós-operatório, e com *causa mortis* não diretamente relacionada com a neoplasia maligna; três submetidos à RAP indicada por biópsia positiva, mas cuja peça cirúrgica não apresentou CEDA; e dois por desenvolverem metástase pélvica (M1) diagnosticada durante a RAP. Assim, a amostra final foi composta de 111 pacientes.

Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, em 5 de maio de 2009 (registro número 47/09).

A RAP foi definida como a cirurgia de resgate proposta para os pacientes portadores de CEDA que não apresentaram resposta completa ao tratamento conservador com QT/RXT ou RXT exclusiva. A cirurgia de resgate foi indicada na PD ou RD caracterizadas por meio de biópsia de controle após o término do tratamento conservador ou quando surgiram evidências de recidiva. Não foram incluídas as colostomias realizadas como tratamento paliativo nem as cirurgias para controle de complicações do tratamento conservador.

Entendeu-se como tratamento conservador a realização de RXT exclusiva em dose superior ou igual a 30 Gy, ou RXT em dose superior a 30 Gy combinada aos seguintes quimioterápicos: 5-Fluorouracil (5-FU) mais Cisplatina (CDDP) ou Mitomicina-C (MMC).

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade \geq 18 anos.

Pacientes com diagnóstico de persistência ou recidiva de CEDA, histologicamente confirmado, submetidos à QT/RXT ou RXT exclusiva com intenção curativa.

Ressecção abdominoperineal como tratamento cirúrgico de resgate.

Ausência de metástase à distância.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com segundo tumor primário submetidos a tratamento prévio com RXT na região pélvica.

Pacientes com dados anatomopatológicos incompletos.

Pacientes submetidos à RAP cuja peça cirúrgica foi negativa para neoplasia.

Óbito no pós-operatório, no período da internação da RAP, não diretamente relacionado com a neoplasia maligna.

3.3 FLUXOGRAMA DO PACIENTE

Os pacientes com o diagnóstico de CEDA com biópsia realizada na unidade de saúde de origem e confirmada por revisão de lâmina no Serviço de Anatomia Patológica do INCA foram aceitos para tratamento no Hospital do Câncer I.

O estadiamento dos pacientes seguiu a rotina do Serviço de Cirurgia Abdominopélvica (SCAP), através de avaliação clínica, laboratorial e de imagens.

A avaliação inicial dos pacientes consistiu de anamnese e exame físico completo, pesquisando-se sinais de doença metastática, principalmente metástase linfática para a região inguinal, com realização de biópsia por punção aspirativa nos linfonodos suspeitos.

O exame proctológico constou de inspeção perianal e toque retal com descrição detalhada da lesão, dando-se ênfase ao seu tamanho em centímetros, mobilidade e invasão do esfíncter anal, do reto inferior e da margem anal. Pesquisou-se a presença de linfonodos perirretais aumentados. Completou-se o exame com anoscopia, retossigmoidoscopia e biópsia de lesão suspeita. Nas mulheres, através do toque vaginal, foi avaliada a invasão da parede posterior da vagina e órgãos adjacentes. O estadiamento clínico utilizado foi cTNM-UICC/AJCC 2010 da União Internacional de Combate ao Câncer/Comitê da Junta Americana de Câncer, identificando-se a localização do tumor no canal ou margem anal ou em ambos os locais⁵¹. A doença linfonodal foi relatada como presente ou ausente à palpação ou no exame de imagem.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: hemograma, glicemia, ureia, creatinina, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, exame de urina e parasitológico de fezes.

Os exames de imagem constaram de radiografia simples de tórax e ultrassonografia de abdome e pelve. Após a década de 1990, a tomografia computadorizada foi utilizada, sobretudo nos casos de interpretação dúbia. Mais recentemente, o ultrassom endorretal e a RNM passaram a ser indicados para o refinamento do estadiamento. Todos os casos foram estadiados clinicamente antes e depois do tratamento conservador.

O tratamento inicial de escolha foi a QT/RXT. Indicou-se a RXT exclusiva nos pacientes com as seguintes características: idade superior a 70 anos; escore da Escala de Desempenho de Zubrod (EDZ) maior do que 2; ou escore da Escala de Desempenho de Karnofsky (EDK) menor do que 70^{52,53}.

3.3.1 Protocolo de radioterapia

A RXT foi iniciada no mesmo dia da QT, com acelerador linear (6 ou 15 MeV) e feixes de irradiação externa empregados na região anal, pelve média e inferior e períneo. Os linfonodos inguinais externos e ilíacos também foram incluídos no campo de irradiação. Dose diária de 1,8 Gy foi administrada por meio de dois campos, anteroposteriores e posteroanteriores opostos ou através da técnica em caixa de quatro campos. Foi programada dose total de 41,4 a 45 Gy em até 25 frações durante o período de cinco semanas. Os pacientes com doença persistente no sítio primário e/ou com linfonodos clinicamente comprometidos receberam RXT de reforço após descanso de duas semanas. O reforço foi empregado independentemente do esquema quimioterápico administrado, na dose de 10 Gy a 14,4 Gy. Em alguns casos com doença localmente avançada, a dosagem de reforço foi elevada para 20 Gy. O campo de irradiação abrangeu o tumor primário e os linfonodos inguinais. A existência de margem de 2,5 cm de tecido normal entre o tumor primário e o limite do campo foi necessária para os campos de reforço. O tumor primário foi

irradiado por meio de campos múltiplos com fótons ou campo direto no períneo, com o paciente na posição de litotomia.

3.3.2 Protocolo de quimioterapia

A QT foi administrada concomitantemente com a RXT. No primeiro dia, utilizou-se MMC, na dose única de 10 a 15 mg/m², ou CDDP, na dose de 100 mg/m², mais 5-FU, na dose de 750-1.000 mg/m² em infusão contínua (D1 a D4), segundo a preferência do oncologista clínico assistente. No final do tratamento radioterápico, em torno da quinta semana, realizou-se o segundo ciclo de QT (D28 a D31), utilizando-se somente 5-FU na mesma dose. Em cada paciente foi implantado cateter endovenoso central, com lúmen único, para infusão das drogas. O tratamento quimioterápico foi realizado com o paciente internado no hospital.

3.3.3 Conduta do tratamento cirúrgico

Após o término do tratamento conservador, os pacientes foram acompanhados clinicamente por meio de consultas periódicas. Aqueles com suspeita de PD ou RD foram submetidos a exame proctológico com biópsia do tumor primário. Os casos em que a doença foi detectada histologicamente nos seis meses que se seguiram ao término do tratamento com QT/RXT ou RXT exclusiva foram classificados como PD. Os casos que apresentaram resposta completa ao tratamento conservador, mas que recidivaram após seis meses, foram classificados como RD.

Com a confirmação histológica de CEDA, o tratamento cirúrgico radical foi proposto para os casos com doença locorregional considerada ressecável pelo cirurgião e em condições clínicas para a RAP. A cirurgia foi considerada radical (R0), nos casos em que o patologista encontrou limites livres de neoplasia na peça cirúrgica. Nos casos em que os limites de

ressecção estavam comprometidos, a cirurgia foi considerada paliativa (R1-2), inclusive na presença de fratura tumoral da peça cirúrgica no peroperatório.

A cirurgia realizada nos pacientes do sexo masculino foi a RAP. Para os do sexo feminino, associou-se colpectomia posterior com ou sem panhisterectomia. A ressecção de órgãos adjacentes foi indicada quando houve suspeita de invasão dos mesmos. A rotação do grande epíplon foi realizada para ocluir o oco pélvico na maioria dos casos, com o objetivo de evitar a migração de alças do intestino delgado para a pelve. O fechamento do períneo ficou a critério do cirurgião.

Linfadenectomia inguinal foi realizada quando, ao término do tratamento conservador, o paciente apresentou linfonodo positivo ou quando, após a RAP, surgiu metástase inguinal.

3.3.4 Estadiamento inicial

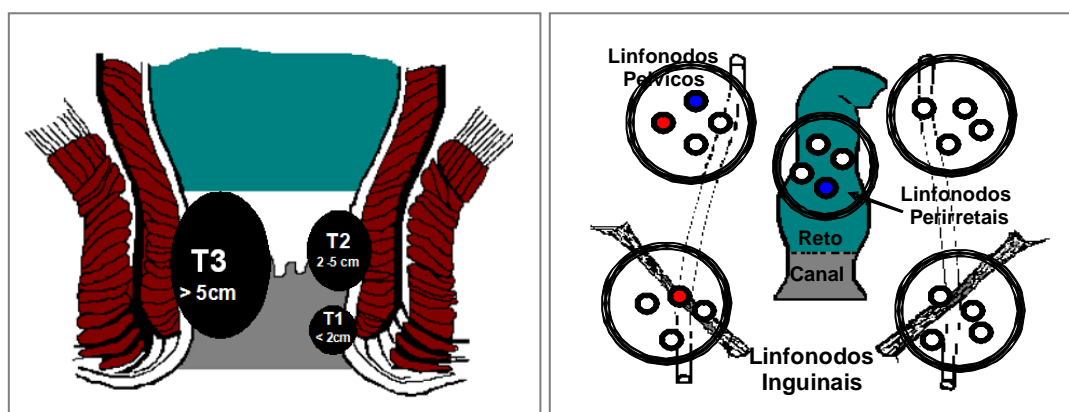
Foi utilizado o critério do TNM-UICC/AJCC 2010⁵¹, baseado no tamanho do tumor primário, na invasão de estruturas adjacentes e na presença ou ausência de metástases linfonodais ou à distância (Quadros 1-2, Figura 1).

Quadro 1 - AJCC – câncer anal/estadiamento TNM

Sigla	Descrição
Tumor primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgão(s) adjacente(s), por exemplo, vagina, uretra, bexiga; (envolvimento isolado do músculo esfíncteriano, parede do reto, tecido subcutâneo ou pele adjacente não são considerados T4)
Linfonodos (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos
N1	Metástase(s) em linfonodo(s) perirretal(is)
N2	Metástase(s) em linfonodo(s) unilateral(is) ilíaco(s) interno(s) e/ou inguinal(is)
N3	Metástase(s) em linfonodo(s) perirretal(is) e inguinal(is) e/ou ilíaco(s) interno(s) e/ou inguinal(is) bilateral(is)
Metástases à distância (M)	
Mx	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância

Quadro 2 - AJCC – agrupamento por estadio do câncer anal

Sigla	Descrição
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0 e T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1 N1 M0, T2 N1 M0, T3 N1 M0 e T4 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N1 M0, qualquer T N2 M0 e qualquer T N3 M0
Estadio IV	Qualquer T e qualquer N M1



FONTE: Edge et al. (2010)⁵¹.

Figura 1 - Figura demonstrando o estadiamento TNM, quanto ao tamanho do tumor (T) e estadiamento linfonodal

3.3.5 Análise anatomopatológica

A avaliação macroscópica da peça cirúrgica foi realizada, descrevendo-se a presença de retossigmoide, canal anal e pele perianal. Nos casos de ressecção multivisceral, a presença de parte de vagina, útero, anexos, bexiga e parte óssea também foi relatada. Seguiu-se a medição em centímetros do retossigmoide, do canal anal e da pele perianal, assim como da circunferência interna nas margens proximal e distal e na linha pectínea. As características da serosa foram descritas. Aberta a peça, os seguintes aspectos foram observados: características da lesão (ulcerada e/ou vegetante); seu tamanho em centímetros, com duas medidas nos maiores eixos; distância da margem proximal e distal; localização na margem ou canal ou ambos; invasão do reto; e comprometimento da linha pectínea. Prosseguiu-se com a descrição da lesão aos cortes, sua espessura e invasão até a gordura ou musculatura esquelética ou vagina. Quanto aos linfonodos isolados na peça, foram descritos seu número, suas características, seu tamanho e sua localização (polo vascular, pericólicos, etc.).

A microscopia consistiu no relato do tipo histológico, grau de diferenciação celular, tamanho da lesão, características (ulcerada e/ou vegetante), localização (canal, margem e se havia invasão de reto), penetração do tumor na parede (camadas e gordura adjacente), e presença de IPNVL, intramural e extramural. Êmbolos linfáticos ou vasculares foram descritos. Relatou-se ainda a presença de infiltrado linfoplasmocitário e de fibrose peritumoral e, se as margens de ressecção cirúrgica proximal, distal e profunda estavam livres de neoplasia. Pesquisaram-se o número total de linfonodos e o número de linfonodos metastáticos e ainda se havia invasão para órgãos adjacentes, principalmente vagina. Com esses dados, descreveu-se o estadió anatomopatológico (pTNM).

3.3.6 Seguimento

O controle após a RAP de resgate foi realizado em ambulatório a cada três meses nos dois primeiros anos, a cada seis meses até o quinto ano e anualmente após o quinto ano.

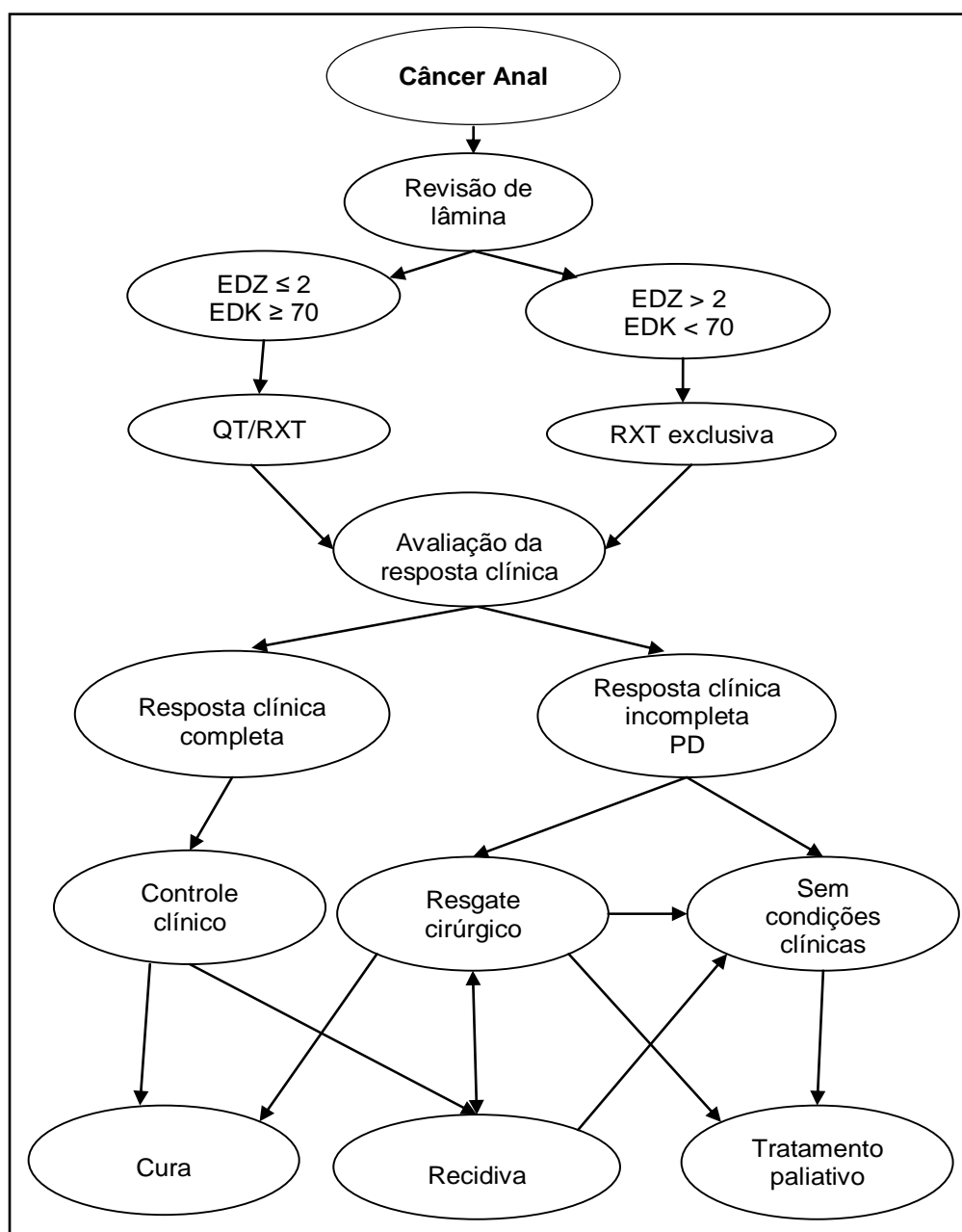
O Quadro 3 apresenta a forma de seguimento clínico do paciente após a RAP. Em caso de lesão suspeita, indicou-se biópsia.

Quadro 3 - Seguimento clínico, laboratorial e de imagem após cirurgia de resgate

Exame	1º e 2º ano	3º ao 5º ano
Exame físico geral	Trimestral	Semestral
Radiografia de tórax	Semestral	Semestral
Prova de função hepática	Semestral	Semestral
Ultrassonografia abdominal	Semestral	Semestral -
Tomografia de pelve	Anual	Anual
Biópsias	Na presença de lesão suspeita, a qualquer momento	

A recidiva após a RAP foi definida como locorregional se estivesse localizada no períneo ou nos linfonodos inguinais. Outros locais de recidiva foram classificados como metástases à distância.

A Figura 2 apresenta o algoritmo do paciente com diagnóstico de CEDA tratado no SCAP do INCA.



EDZ = Escala de Desempenho de Zubrod; EDK = Escala de Desempenho de Karnofsky.

Figura 2 - Algoritmo do paciente com carcinoma anal tratado no INCA

3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foram utilizadas as seguintes variáveis candidatas a fatores prognósticos:

- a) **Tempo:** tempo, em meses, entre a cirurgia e o óbito relacionado ao câncer (falha) ou perda de seguimento ou óbito não relacionado (censura);
- b) **Censura:** variável dicotômica indicativa da ocorrência de falha ou censura. Todos os pacientes vivos após 60 meses de seguimento foram declarados como “censurados” em 60 meses;
- c) **Idade:** idade do paciente, em anos, no início do tratamento. Para inclusão no modelo de sobrevivência, a variável foi dicotomizada em pacientes com até 60 anos e pacientes com mais de 60 anos;
- d) **Sexo:** variável nominal indicando o sexo do paciente;
- e) **Raça:** variável nominal indicando a raça do paciente;
- f) **Tabagismo:** variável nominal indicando o hábito do tabagismo;
- g) **cT:** variável indicando o tamanho do tumor medido em centímetros antes do início do tratamento conservador (cT1-2 vs. cT3-4);
- h) **cN:** variável nominal indicando o estadiamento linfonodal antes do início do tratamento conservador (positivo vs. negativo);
- i) **cE:** variável indicando o estadiamento clínico antes do início do tratamento conservador (I+II vs. IIIA vs. IIIB);
- j) **Tipo histológico do tumor na biópsia:** variável nominal indicando o tipo histológico da biópsia, antes de iniciar o tratamento conservador (epidermoide vs. variantes);

- k) **Grau de diferenciação celular do tumor na biópsia:** variável indicando o grau de diferenciação celular antes de iniciar o tratamento conservador (G1-2 vs. G3);
- l) **Terapia conservadora:** variável indicando o tipo de tratamento conservador realizado antes da cirurgia radical (QT/RXT vs. RXT exclusiva);
- m) **Persistência ou recidiva:** variável indicando o período de surgimento da doença após o tratamento conservador (PD vs. RD);
- n) **Cirurgia:** variável indicando a presença ou ausência de tumor residual após cirurgia de resgate (R0 vs. R1-2);
- o) **Fratura tumoral:** variável indicando a presença de solução de continuidade da peça cirúrgica (positiva vs. negativa);
- p) **Tipo histológico do tumor na peça:** variável indicando o tipo histológico na peça cirúrgica (epidermoide vs. variantes);
- q) **Grau de diferenciação celular do tumor na peça:** variável indicando o grau de diferenciação celular na peça cirúrgica (G1-2 vs. G3);
- r) **Área do tumor:** variável indicando área tumoral medida em cm^2 na peça cirúrgica ($\leq 20 \text{ cm}^2$ vs. $> 20 \text{ cm}^2$);
- s) **IPNVL:** variável indicando a invasão perineural, vascular e/ou linfática na peça cirúrgica (positiva vs. negativa);
- t) **pT:** variável indicando o tamanho do tumor medido em centímetros na peça cirúrgica (T1-2 vs. T3-4);
- u) **pN:** variável indicando o estadiamento linfonodal na peça cirúrgica (positivo vs. negativo);
- v) **pE:** variável indicando o estadiamento anatomopatológico na peça cirúrgica (I+II vs. IIIA vs. IIIB).

3.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

O tempo até o óbito foi utilizado como variável-resposta em modelo paramétrico de análise de sobrevivência, no período de 60 meses após a realização da cirurgia radical. Pacientes com perda de seguimento no período ou que vieram a óbito por outra causa qualquer não relacionada ao câncer de ânus foram considerados censurados no último tempo antes do evento.

Primeiramente, os dados crus de tempo até o óbito foram analisados a partir do estimador de Kaplan-Meier⁵⁴. As diversas variáveis explicativas foram, então, avaliadas de forma univariada para se verificar o seu impacto isolado no tempo de sobrevivência dos pacientes, utilizando-se o teste de Harrington e Fleming⁵⁵, com parâmetros ρ iguais a 0, 0,5 e 1, correspondendo aos testes *log-rank*, de Tarone-Ware e de Wilcoxon. As variáveis que apresentaram *p*-valor inferior a 0,25 em pelo menos um dos testes foram selecionadas como candidatas à inclusão no modelo paramétrico desenvolvido a seguir⁵⁶⁻⁵⁸. A partir do modelo completo, contendo todas as variáveis explicativas previamente selecionadas como candidatas, testou-se a modelagem do tempo de sobrevivência utilizando-se as distribuições exponencial, Weibull e lognormal. Foram, então, retiradas variáveis explicativas de forma gradual, para obtenção do modelo mais parcimonioso, sem perda de informação em relação ao modelo completo. A retirada de variáveis foi testada pela razão de máxima verossimilhança e a adequação do modelo final foi observada pela análise dos resíduos. Na análise estatística foi utilizado o *software* R do programa “Survival”, R. Development Core Team. R. - Vienna, Austria - versão 2.36-12.

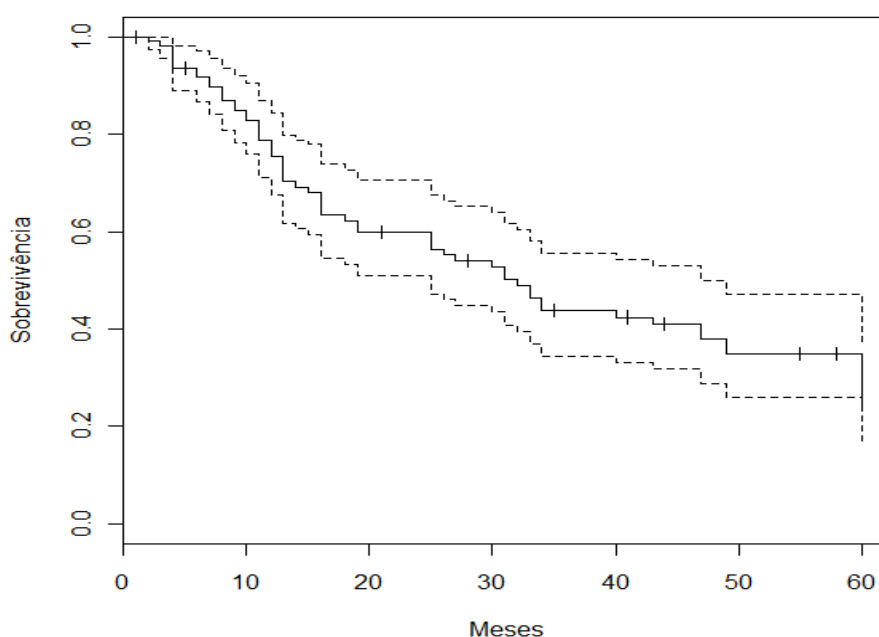
4 RESULTADOS

Esses são os resultados da análise retrospectiva de 111 pacientes com CEDA submetidos à cirurgia de resgate e que evoluíram com PD e RD após o tratamento conservador. Verificou-se a existência de fatores preditivos independentes de mortalidade e subgrupos de pacientes que se beneficiaram da cirurgia de resgate.

4.1 SOBREVIVÊNCIA GLOBAL

A curva de sobrevivência de cinco anos (60 meses) para os 111 pacientes é apresentada no Gráfico 1.

Gráfico 1 - A curva de sobrevivência em 60 meses para os 111 pacientes submetidos à cirurgia de resgate, utilizando o método de Kaplan-Meier indica um tempo mediano de sobrevivência de 32 meses (IC 95%: 25-49 meses), com a probabilidade de sobrevivência superior a 60 meses igual a 24,5% (IC 95%: 16,2-37,0%). A linha cheia indica sobrevivência, a linha tracejada indica o IC 95%, e o sinal + indica censura



As características e o detalhamento das variáveis estudadas dos pacientes portadores de CEDA estão demonstrados nas Tabelas 1-8.

4.2 FATORES DEMOGRÁFICOS E HÁBITO DE VIDA

Observa-se na Tabela 1 que a amostra apresenta predominância do sexo feminino (n=93; 83,8%) e de indivíduos brancos (n=80; 72,0%). A média e a mediana de idade foram de 58 anos e 64 (57,7%) pacientes eram tabagistas.

Tabela 1 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto aos fatores demográficos e hábito de vida

Variável	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	61	55,0	50	45,0	111	100,0
Idade						
Média (anos)	58	-	59	-	58	-
Mediana (anos)	57	-	60	-	58	-
	(33-83)		(31-85)		(31-85)	
≤ 60 anos	35	57,4	24	48	59	53,1
> 60 anos	26	42,6	26	52	52	46,9
Sexo						
Masculino	10	16,4	8	16	18	16,2
Feminino	51	83,6	42	84	93	83,8
Raça						
Branca	44	72,1	36	72	80	72,1
Negra	17	27,9	14	28	31	27,9
Tabagismo						
Sim	35	57,4	29	58	64	57,7
Não	26	42,6	21	42	47	42,3

4.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO E CARACTERÍSTICAS DO TUMOR NA BIÓPSIA

No estadiamento clínico, houve predomínio (n=74; 66,7%) dos tumores cT3-4, sendo que 44 (39,6%) pacientes tinham suspeita de doença linfonodal (cN⁺). A biópsia dos tumores demonstrou que a maioria dos pacientes era portadora de carcinoma epidermoide (n=100; 90,1%), e os demais pacientes, de suas variantes. O grau de diferenciação celular mais encontrado foi o G1-2 (n=80; 72,1%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto ao estadiamento clínico e características do tumor na biópsia

Variável	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	61	55,0	50	45	111,0	100,0
Tipo histológico (biópsia)						
Epidermoide	58	95,1	42	84	100	90,1
Variantes	3	4,9	8	16	11	9,9
Grau de diferenciação celular (biópsia)						
G1-2	49	80,4	31	62	80	72,1
G3	7	11,4	11	22	18	16,2
nd	5	8,2	8	16	13	11,7
cT						
T1-2	14	23	15	30	29	26,1
T3-4	43	70,5	31	62	74	66,7
nd	4	6,5	4	8	8	7,2
cN						
Negativo	34	55,7	28	56	62	55,9
Positivo	25	41	19	38	44	39,6
nd	2	3,2	3	6	5	4,5
cE						
I+II	19	31,1	18	36	38	34,3
IIIA	15	24,6	8	16	23	20,7
IIIB	24	39,3	19	38	43	38,7
nd	3	4,9	4	8	7	6,3

nd – dados não disponíveis.

4.4 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO CONSERVADOR

A maioria dos pacientes (n=89; 80,2%) foi submetida à QT/RXT e o restante (n=22; 19,8%), à RXT exclusiva (Tabela 3). Nos pacientes que receberam tratamento combinado (QT/RXT), o tipo de quimioterápico mais usado foi a associação de 5-FU com MMC, representando 73% dos casos. A dose de RXT usada nos 111 pacientes variou de 30 a 69 Gy (média de 51,8 Gy; mediana de 51,4 Gy), sendo que 86,5% deles receberam dose de RXT total igual ou maior do que 45 Gy. O diagnóstico histopatológico do CEDA na nossa amostra ocorreu em média nove meses após o aparecimento dos sintomas. Além disso, o tratamento conservador teve seu início postergado em mais 50 dias (mediana) e durou 60 dias.

Tabela 3 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto às características do tratamento conservador

Variável	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	61	55,0	50	45	111,0	100,0
QT+RXT	47	77	42	84	89	80,2
RXT exclusiva	14	23	8	16	22	19,8

4.5 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia de resgate foi indicada em 61 (55%) pacientes com PD e em 50 (45%) pacientes com RD. O tempo mediano de espera entre o diagnóstico da falha e a realização da cirurgia foi de 75 dias e 94 dias na PD e RD, respectivamente.

O tratamento cirúrgico consistiu: somente de RAP em 18 pacientes (16,2% e RAP associada à ressecção de órgãos adjacentes em 93 pacientes

(83,8%) (Figura 3 e Tabela 5). Nas mulheres, associou-se colpectomia posterior de rotina, exceto em quatro casos (4/93; 4,3%).

O tempo de permanência hospitalar pós-operatório variou de 4 a 85 dias (média de 14 dias; mediana de 9 dias), tendo morbidade cirúrgica grave ocorrido em 72 (64,9%) pacientes (Tabela 6). A cirurgia R0 foi realizada em 86 (77,5%) pacientes. Durante a cirurgia, fratura tumoral da peça ocorreu em 14 (12,6%) pacientes. A taxa de reoperação foi de 12,6% (14 pacientes) (Tabela 7).

O fechamento do períneo realizou-se da seguinte forma: curativo de Mikulicz, 67 (60,4%) pacientes; retalho miocutâneo, 20 pacientes (18%); e fechamento primário, apenas 17 pacientes (15,3%). O tempo médio de permanência hospitalar pós-operatório foi o seguinte: 20 dias para os pacientes com curativo de Mikulicz; 12 dias para aqueles com retalho miocutâneo; e dez dias para aqueles com fechamento primário.

Tabela 4 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto às características do tratamento cirúrgico

Variável	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	61	55,0	50	45	111,0	100,0
Cirurgia						
R0	48	78,7	38	76	86	77,5
R1-2	13	21,3	12	24	25	22,5
Fratura tumoral						
Positiva	5	8,2	9	18	14	12,6
Negativa	56	91,8	41	82	97	87,4
Área do tumor						
≤ 20 cm ²	32	52,4	31	62	63	56,8
> 20 cm ²	29	47,6	19	38	48	43,2

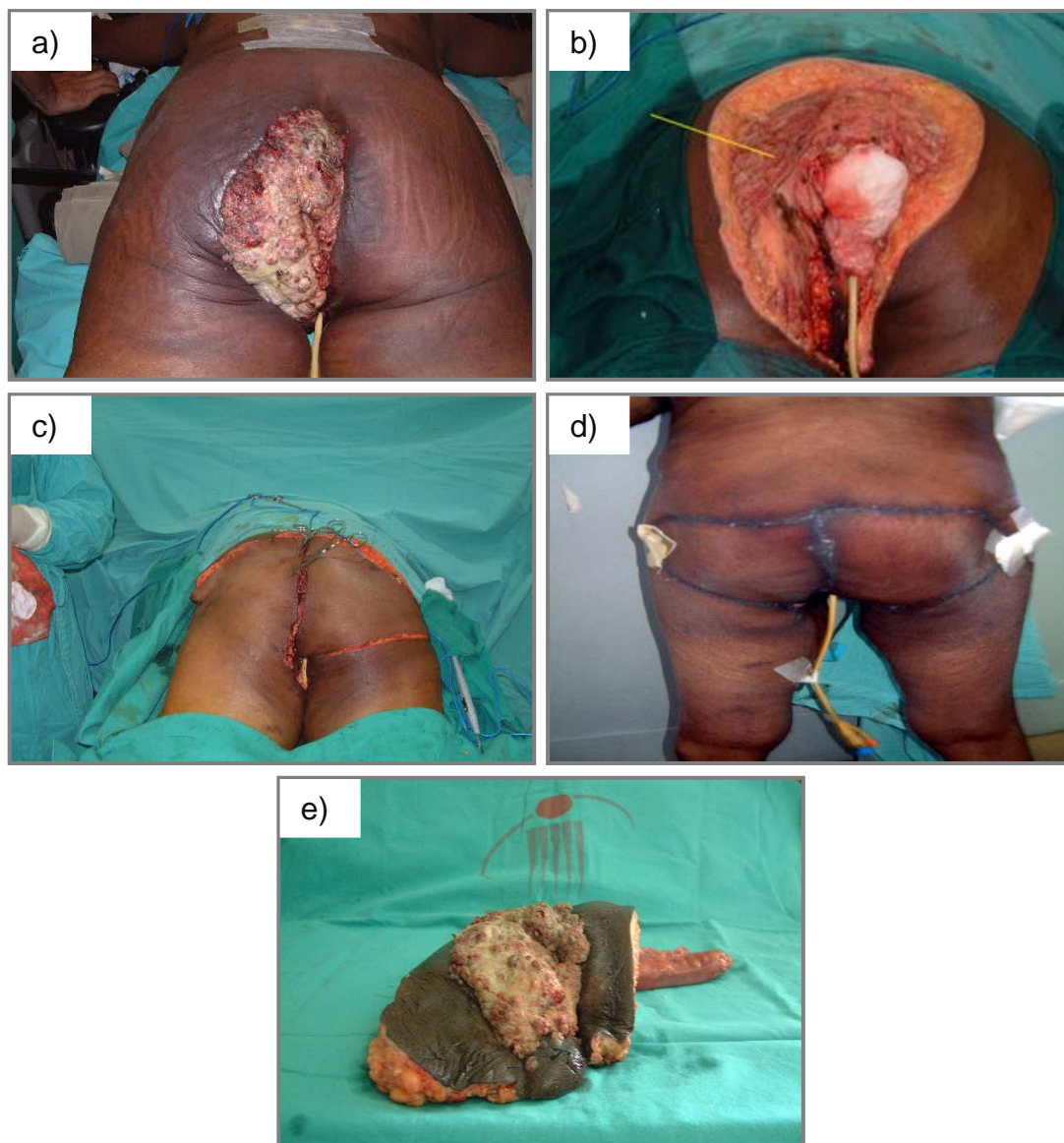


Figura 3 - Paciente portadora de CEDA, submetida a RAP, colpectomia, vulvectomy e ressecção de musculatura glútea: a) paciente na posição genupeitoral para a realização do tempo cirúrgico perineal; b) ressecção finalizada, com exposição da parede anterior da vagina, músculo glúteo e região vulvar; c) confeccionado o retalho local miocutâneo em V; d) paciente com 30 dias de pós-operatório; e) peça cirúrgica constituída pelo retossigmoide, canal, margem anal, vulva, parede posterior da vagina e glúteo

Tabela 5 - Distribuição dos tipos de procedimentos cirúrgicos realizados nos 111 pacientes portadores de CEDA que não responderam ao tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate

Tipos de cirurgia	n	%
RAP	18	16,2
RAP + órgãos ressecados em bloco	93	83,8
Total	111	100
Órgãos ressecados em bloco		
Vagina	89	-
Útero	10	-
Anexos	15	-
Vulva	9	-
Osso	9	-
Glúteo	1	-
Outros procedimentos		-
Linfadenectomia inguinal	4	-
Colecistectomia	6	-

Tabela 6 - Distribuição dos tipos de complicações cirúrgicas (n=120) que ocorreram em 72 pacientes portadores de CEDA após serem submetidos à cirurgia de resgate

Causas de complicações	n	%
ISC períneo	57	51,3
Deiscência de períneo	26	23,4
ISC ferida abdominal	14	12,6
Sangramento pélvico	6	5,4
Evisceração abdominal	4	3,6
Fístula vesical	3	2,7
Evisceração perineal	3	2,7
Necrose parcial do períneo	2	1,8
Sepse	2	1,8
Necrose de colostomia	1	0,9
Peritonite	1	0,9
Obstrução intestinal	1	0,9

Legenda: infecção do sítio cirúrgico – ISC.

Tabela 7 - Distribuição das causas de reoperação em 14 pacientes portadores de CEDA, após serem submetidos à cirurgia de resgate

Causas de reoperação	n	%
Evisceração abdominal	4	3,6
Evisceração perineal	3	2,7
Sangramento pélvico	3	2,7
Debridamento de retalho perineal	1	0,9
Necrose de colostomia	1	0,9
Obstrução intestinal	1	0,9
Peritonite	1	0,9

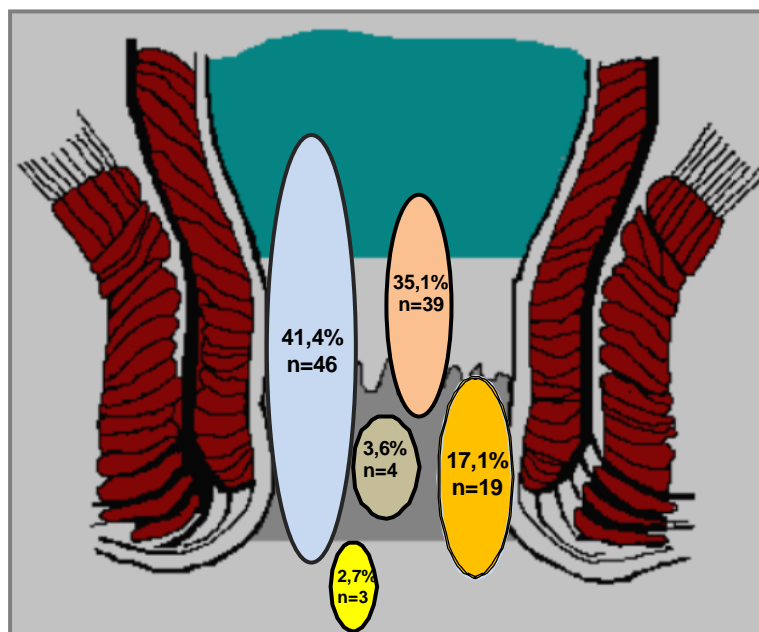
4.6 ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA DA PEÇA CIRÚRGICA

O exame da peça cirúrgica revelou que somente três (2,7%) pacientes eram portadores de tumores de margem anal. Nos demais, o tumor comprometia as seguintes estruturas: margem e canal anal em 19 (17,1%) pacientes; margem, canal e reto em 46 (41,4%) pacientes; canal e reto em 39 pacientes (35,1%); e exclusivamente canal anal em quatro (3,6%) pacientes (Figura 4). Em mais de dois terços (n=84; 75,6%) dos pacientes, o reto inferior encontrava-se invadido pelo tumor. Em um terço (34) das mulheres, foi constatada invasão tumoral da parede posterior da vagina.

A área tumoral variou de 1,8 a 131,3 cm², com média de 25,7 cm² e mediana de 18,6 cm² (Tabela 8).

O tipo histológico epidermoide foi observado em 83 (74,8%) peças cirúrgicas, sendo que as variantes cloacogênico e basaloide aumentaram consideravelmente em relação ao resultado da biópsia: de 11 (9,9%) para 28 pacientes (25,2%). O grau de diferenciação celular G1-2 foi diagnosticado em 87 (78,4%) pacientes. Invasão perineural, vascular e/ou linfática foi demonstrada em 71 (64%) pacientes.

Quanto ao tamanho tumoral, 77 pacientes (69,4%) foram classificados pela patologista como pT3-4. Linfonodos positivos (pN⁺) foram identificados em 29 (26,1%) pacientes. A mediana da amostragem linfonodal na peça cirúrgica foi de seis linfonodos (0-32 linfonodos).



FONTE: adaptada de Edge et al. (2010)⁵¹

Figura 4 - Demonstração, na análise anatomopatológica, das localizações dos tumores na região anorretal dos 111 pacientes com CEDA

Tabela 8 - Distribuição dos 111 pacientes portadores de CEDA que evoluíram com PD vs. RD após o tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, quanto à análise anatomopatológica da peça cirúrgica

Variável	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	61	55,0	50	45	111,0	100,0
Tipo histológico da peça						
Epidermoide	48	78,7	35	70	83	74,8
Variantes	13	21,3	15	30	28	25,2
Grau de diferenciação celular da peça						
G1 e G2	49	80,3	37	74	87	78,4
G3	10	16,4	12	24	21	18,9
nd	2	3,3	1	2	3	2,7
IPNVL						
Positiva	45	73,8	26	52	71	64
Negativa	16	26,2	24	48	40	36
pT						
T1-2	14	23	20	40	34	30,6
T3-4	47	77	30	60	77	69,4
pN						
Negativo	43	70,5	39	78	82	73,9
Positivo	18	29,5	11	22	29	26,1
pE						
I+II	26	42,6	23	46	49	44,2
IIIA	20	32,8	17	34	37	33,3
IIIB	15	24,6	10	20	25	22,5

nd – dados não disponíveis.

4.7 RECIDIVA E SEGUIMENTO

A recidiva após a RAP ocorreu em 68 (61,2%) pacientes. A recidiva locorregional foi de 47,7% (n=53), a locorregional e à distância foi de 4,5% (n=5) e a somente à distância foi de 9% (n=10) (Tabelas 9-11).

O seguimento dos 111 pacientes variou de 1,2 a 245 meses, com mediana de 16 meses.

Tabela 9 - Análise dos pacientes que apresentaram recidiva (n=68), no período igual ou inferior a 6 meses e entre 6 meses e 12 meses inclusive, de acordo a radicalidade cirúrgica, IPNVL, pN e sobrevivência mediana

Recidiva	Meses							
	≤ 6 (n=28)		> 6 a ≤ 12 (n=12)		12 (n=40)		Todos (n=68)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
R0	16	57,1	8	66,6	24	60	45	66,2
R1	12	42,9	4	33,3	16	40	23	33,8
IPNVL ⁺	21	75	12	100	33	82,5	48	70,6
pN ⁺	10	35,7	3	25	13	32,5	23	33,8
Mediana	8 meses		11 meses		9 meses		13 meses	

Tabela 10 - Análise dos 111 pacientes de acordo com a evolução, com evidência de doença (n=68) vs. sem evidência de doença (n=43), na última consulta de seguimento, com as seguintes variáveis: cirurgia, IPNVL e pN

Evolução	Com evidência de doença		Sem evidência de doença	
	%	n	%	n
RO	52,3	45/86	47,7	41/86
R1-2	92	23/25	8	2/25
IPNVL ⁻	50,0	20/40	50,0	20/40
IPNVL ⁺	67,6	48/71	32,4	23/71
pN ⁻	54,9	45/82	45,1	37/82
pN ⁺	79,3	23/29	20,7	6/29

Tabela 11 - Análise dos 41 pacientes que foram submetidos à cirurgia R0 e evoluíram sem evidência de doença de acordo com a IPNVL e pN

Variáveis	Mediana	n
R0 + IPNVL ⁻	61 meses	20/41
R0 + IPNVL ⁺	21,4 meses	21/41
R0 + pN ⁻	55,3 meses	35/41
R0 + pN ⁺	10 meses	6/41

4.8 ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA

As variáveis que apresentaram *p*-valor inferior a 0,25 em pelo menos um dos testes foram selecionadas como candidatas à inclusão no modelo paramétrico, com o objetivo de identificar na análise multivariada as variáveis independentes. A análise univariada indicou as seguintes variáveis como candidatas à inclusão na análise multivariada: sexo; cor; cT; tipo de terapia conservadora; tipo de radicalidade cirúrgica; fratura da peça cirúrgica peroperatória; área tumoral; IPNVL; grau de diferenciação celular na biópsia e na peça cirúrgica; pT; pN; e pE (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores de p para a análise univariada, de acordo com os diferentes valores de p . As variáveis em negrito indicam seleção para a análise multivariada nos 111 pacientes portadores de CEDA após à cirurgia de resgate

Variável/ p	p -valor		
	0	0,5	1
Idade	0,764	0,852	0,919
Sexo	0,089	0,141	0,209
Cor	0,086	0,079	0,077
Tabagismo	0,935	0,982	0,984
Tipo histológico na biópsia	0,465	0,647	0,820
Grau de diferenciação na biópsia	0,139	0,183	0,235
cT	0,080	0,069	0,067
cN	0,772	0,707	0,653
cE	0,452	0,365	0,316
PD vs. RD	0,960	0,960	0,892
Cirurgia (margens)	0,000	0,001	0,001
Tipo de terapia	0,037	0,045	0,063
Fratura tumoral	0,121	0,155	0,201
Área tumoral	0,024	0,039	0,058
Tipo histológico na peça	0,847	0,836	0,846
Grau de diferenciação na peça	0,251	0,294	0,336
IPNVL	0,000	0,000	0,000
pT	0,042	0,043	0,046
pN	0,039	0,038	0,037
pE	0,042	0,034	0,027

Na análise multivariada, foram identificados como fatores preditivos independentes: a cirurgia (margens cirúrgicas); IPNVL; e estadió linfonodal na peça cirúrgica (pN). De acordo com essas três variáveis, construiu-se o modelo final ajustado para os dados de sobrevivência, demonstrado na equação 1:

$$y = \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{Cirurgia}_2 + \beta_2 \text{Invasão}_2 + \beta_3 \text{PN}_2)^y;$$

Onde y é a razão do tempo mediano de sobrevivência entre os indivíduos na categoria de referência e aqueles com características diferentes. β_0 indica o tempo mediano de sobrevivência para a categoria de referência, e os demais coeficientes β_i indicam o peso de cada variável explicativa sobre o tempo mediano (Tabela 13).

Tabela 13 - Coeficientes do modelo final e sua interpretação, nos 111 pacientes portadores de CEDA após RAP, de acordo com a análise multivariada, sendo as variáveis independentes: cirurgia, IPNVL e pN

Coeficientes	Valor	IC 95%		Interpretação
β_0	87,21	59,75	127,30	Tempo mediano de sobrevivência para a categoria de referência.
β_1	0,499	0,337	0,740	Pacientes submetidos à cirurgia R1-2 apresentam tempo mediano de sobrevivência 50% menor que pacientes submetidos à cirurgia R0.
β_2	0,471	0,315	0,705	Pacientes com IPNVL apresentam tempo mediano de sobrevivência 53% inferior aos pacientes sem IPNVL.
β_3	0,629	0,425	0,931	Pacientes com pN ⁺ apresentam tempo mediano de sobrevivência 37% inferior aos pacientes com pN ⁻ .

Com base no modelo final ajustado aos dados de sobrevivência, foram desenvolvidos oito perfis possíveis para os pacientes, combinando as variáveis selecionadas cirurgia (R0 e R1-2), IPNVL (negativa e positiva) e pN (negativo e positivo), como significativas e independentes no modelo. As características de cada perfil e sua sobrevivência estão descritas a seguir (Tabelas 14-15).

Perfil 1: Paciente submetido à cirurgia R0, sem doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL negativa e linfonodo negativo na peça cirúrgica.

Perfil 2: Paciente submetido à cirurgia R0, sem doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL negativa e linfonodo positivo na peça cirúrgica.

Perfil 3: Paciente submetido à cirurgia R1-2, com doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL negativa e linfonodo negativo na peça cirúrgica.

Perfil 4: Paciente submetido à cirurgia R0, sem doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL positiva e linfonodo negativo na peça cirúrgica.

Perfil 5: Paciente submetido à cirurgia R0, sem doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL positiva e linfonodo positivo na peça cirúrgica.

Perfil 6: Paciente submetido à cirurgia R1-2, doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL negativa e linfonodo positivo na peça cirúrgica.

Perfil 7: Paciente submetido à cirurgia R1-2, com doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL positiva e linfonodo negativo na peça cirúrgica.

Perfil 8: Paciente submetido à cirurgia R1-2, com doença residual microscópica ou macroscópica, IPNVL positiva e linfonodo positivo na peça cirúrgica.

Tabela 14 - Perfis dos pacientes, a partir da combinação das variáveis independentes selecionadas, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate

Perfil	Cirurgia	IPNVL	pN	Sigla
1	R0	Negativa	Negativo	R0 / IPNVL ⁻ / pN ⁻
2	R0	Negativa	Positivo	R0 / IPNVL ⁻ / pN ⁺
3	R1-2	Negativa	Negativo	R1-2 / IPNVL ⁻ / pN ⁻
4	R0	Positiva	Negativo	R0 / IPNVL ⁺ / pN ⁻
5	R0	Positiva	Positivo	R0 / IPNVL ⁺ / pN ⁺
6	R1-2	Negativa	Positivo	R1-2 / IPNVL ⁻ / pN ⁺
7	R1-2	Positiva	Negativo	R1-2 / IPNVL ⁺ / pN ⁻
8	R1-2	Positiva	Positivo	R1-2 / IPNVL ⁺ / pN ⁺

A partir dos perfis desenhados, pode-se calcular a sobrevivência esperada para cada um e compará-los, de modo a observar o impacto de cada variável no prognóstico (Tabela 15).

Tabela 15 - Probabilidades de sobrevivência até cinco anos e tempo mediano em meses de acordo com cada perfil, estimadas a partir do modelo apresentado, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate

Perfil (1-8)	Anos					Mediana (meses)
	1	2	3	4	5	
R0 / IPNVL ⁻ / pN ⁻	93,7	84,4	74,4	64,4	55,0	87
R0 / IPNVL ⁻ / pN ⁺	88,4	72,6	57,1	43,5	32,3	43
R1-2 / IPNVL ⁻ / pN ⁻	84,4	64,4	46,3	31,9	21,1	34
R0 / IPNVL ⁺ / pN ⁻	83,2	62,1	43,5	29,0	18,6	32
R0 / IPNVL ⁺ / pN ⁺	72,5	43,5	23,3	11,5	5,3	21
R1-2 / IPNVL ⁻ / pN ⁺	70,6	40,6	20,7	9,6	4,1	20
R1-2 / IPNVL ⁺ / pN ⁻	62,0	28,9	11,5	4,0	1,3	16
R1-2 / IPNVL ⁺ / pN ⁺	40,5	9,6	1,7	0,2	0,0	10

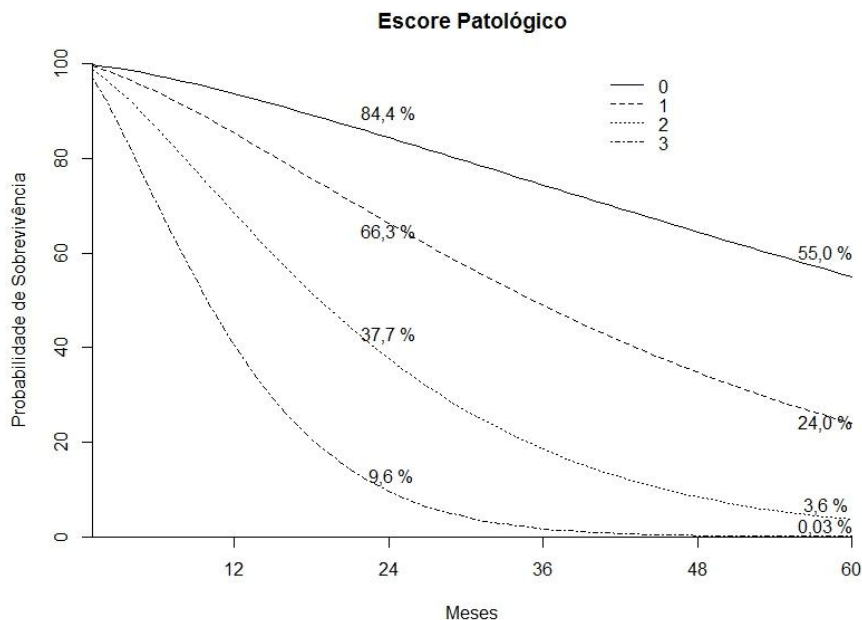
4.9 ESCORE DE RISCO PATOLÓGICO

Para cada fator preditivo independente, cirurgia, IPNVL e pN, foi atribuído um ou nenhum ponto conforme estivesse presente ou ausente, respectivamente. A soma desses pontos para todas as combinações possíveis entre esses fatores preditivos produziu o escore de risco patológico (ERP). Quando o risco foi aplicado nos perfis dos pacientes, pode-se categorizá-los nos quatro grupos seguintes: ERP=0, ERP=1, ERP=2 e ERP=3. Para cada grupo foi correlacionada uma sobrevivência média estimada em cinco anos e um prognóstico como se segue: ERP=0, classificado como tendo bom prognóstico e sobrevivência média de 55%; ERP=1, prognóstico intermediário e sobrevivência média de 24% (18,6 a 32,3%); ERP=2, prognóstico ruim e sobrevivência média de 3,6% (1,3-5,3%); e ERP=3, prognóstico muito ruim e sobrevivência média de 0,03% (Tabela 16, Gráfico 2).

Tabela 16 - Escore preditivo de risco patológico a partir da combinação das variáveis independentes (cirurgia R0 vs. R1-2, IPNVL⁺ vs. IPNVL⁻ e pN⁺ vs. pN⁻) selecionadas, nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate

Perfil	Cirurgia	IPNVL	pN	Escore	Sobrevivência 5 anos (%)	Prognóstico
1	-	-	-	0	> 55	Bom
2	-	-	+	1		
3	+	-	-	1	média=24	Intermediário
4	-	+	-	1	(18,6–32,3)	
5	-	+	+	2		
6	+	-	+	2	média=3,6	Ruim
7	+	+	-	2	(1,3–5,3)	
8	+	+	+	3	0,03	Muito ruim

Gráfico 2 - Sobrevivência estimada em cinco anos dos 111 pacientes, classificados conforme o escore de risco patológico, utilizando-se as variáveis independentes cirurgia, IPNVL e pN



Os Gráficos 3-13 demonstram as probabilidades de sobrevivência de três e cinco anos de acordo com cada perfil estimadas a partir do modelo apresentado nos 111 pacientes portadores de CEDA após cirurgia de resgate.

Gráfico 3 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate, para os perfis 1 e 2

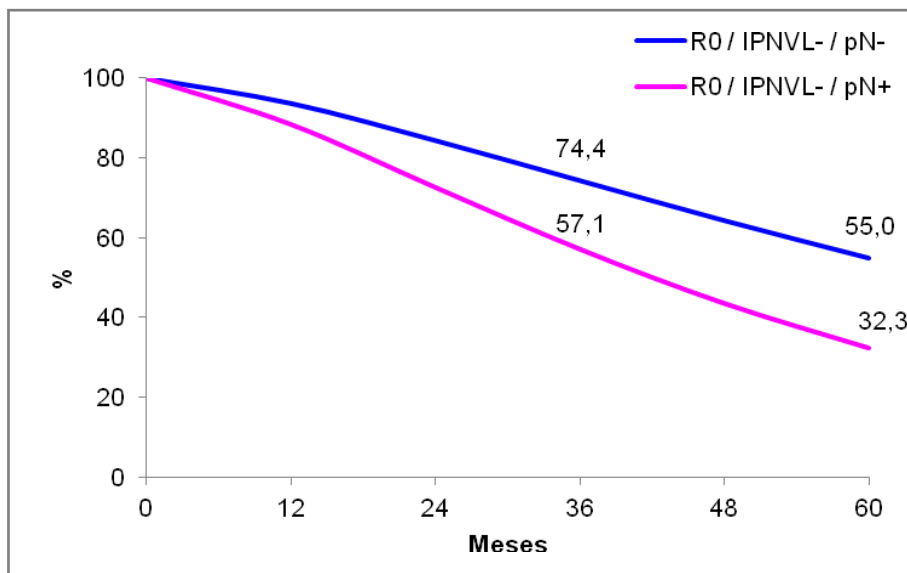


Gráfico 4 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 3

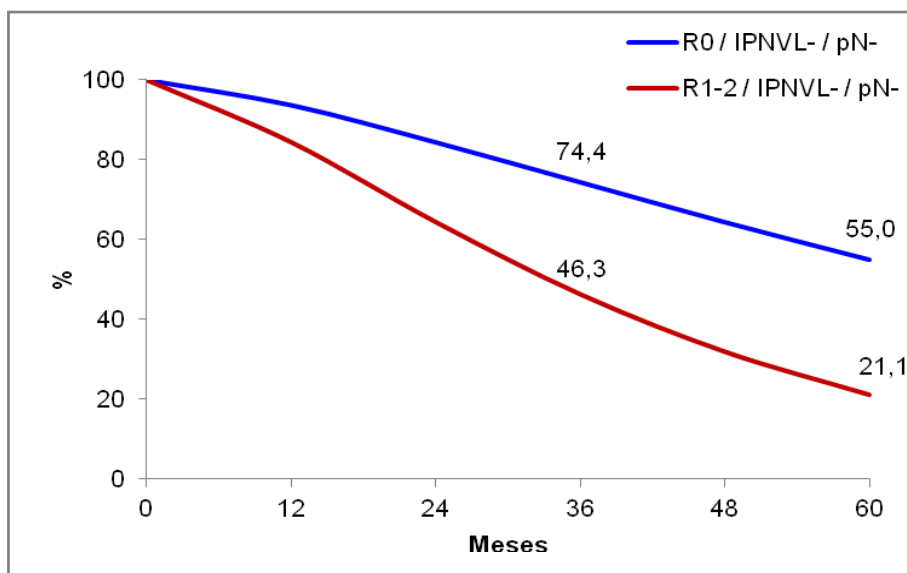


Gráfico 5 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 4

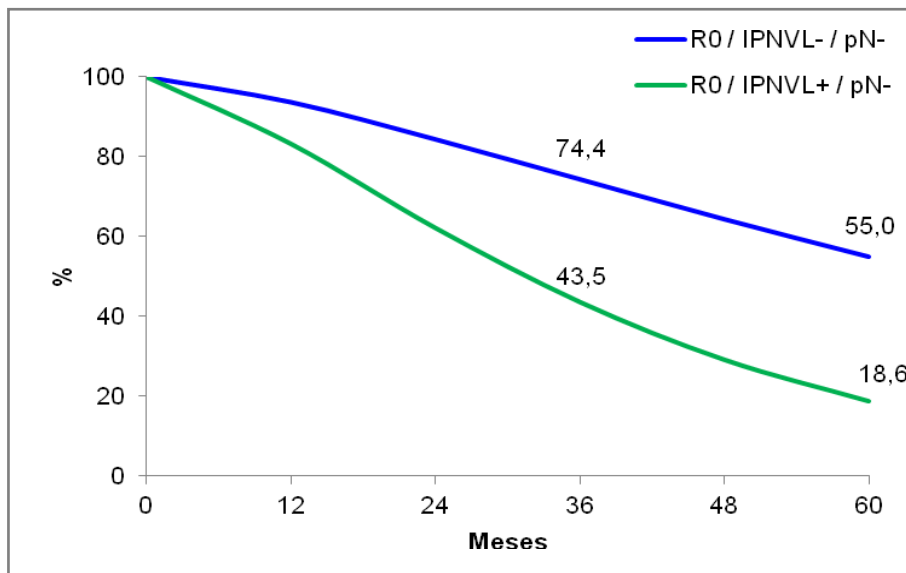


Gráfico 6 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 5

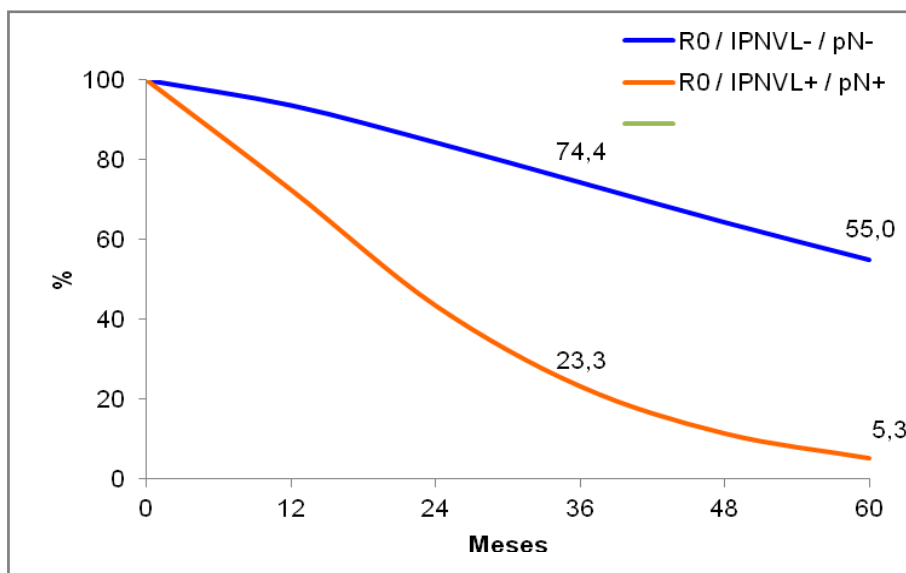


Gráfico 7 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 6

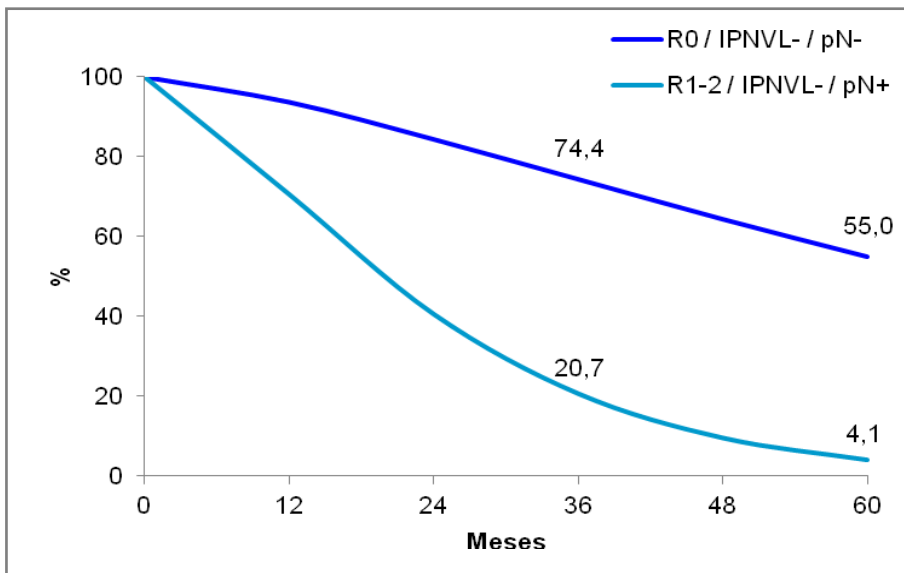


Gráfico 8 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 7

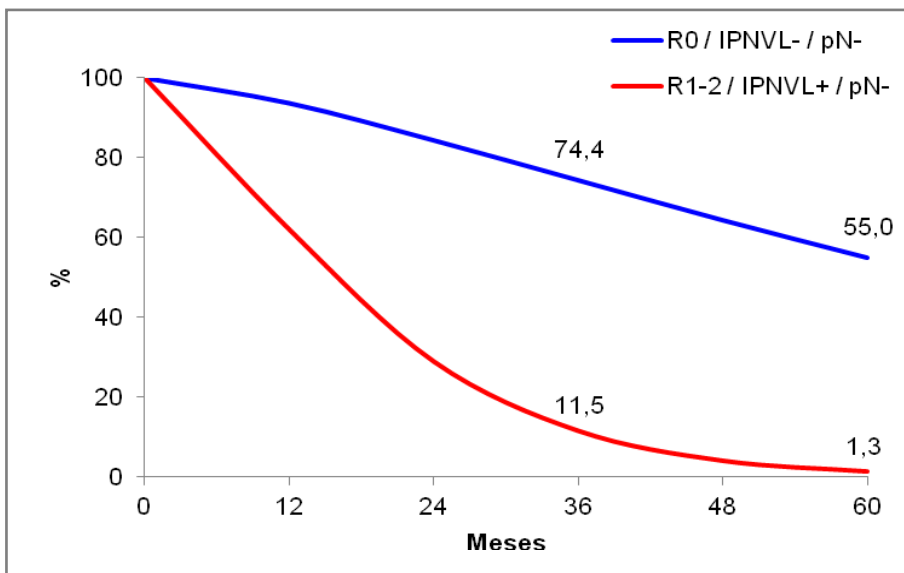


Gráfico 9 - Curva de sobrevivência estimada em três e cinco anos dos pacientes portadores de CEDA submetidos à cirurgia de resgate para os perfis 1 e 8

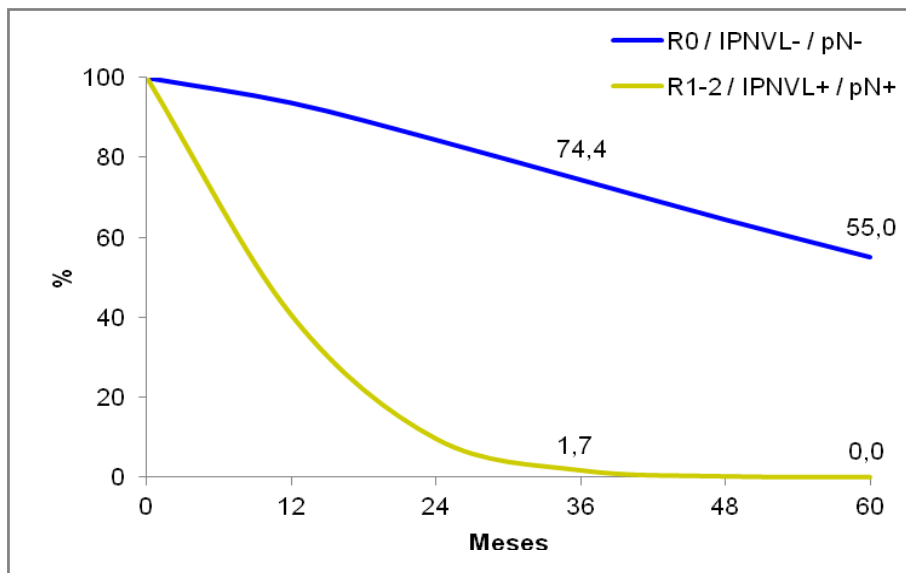


Gráfico 10 - Curva de sobrevivência estimada em cinco anos dos 86 pacientes submetidos à cirurgia R0 de acordo com as variáveis IPNVL e pN, perfis 1, 2, 4 e 5

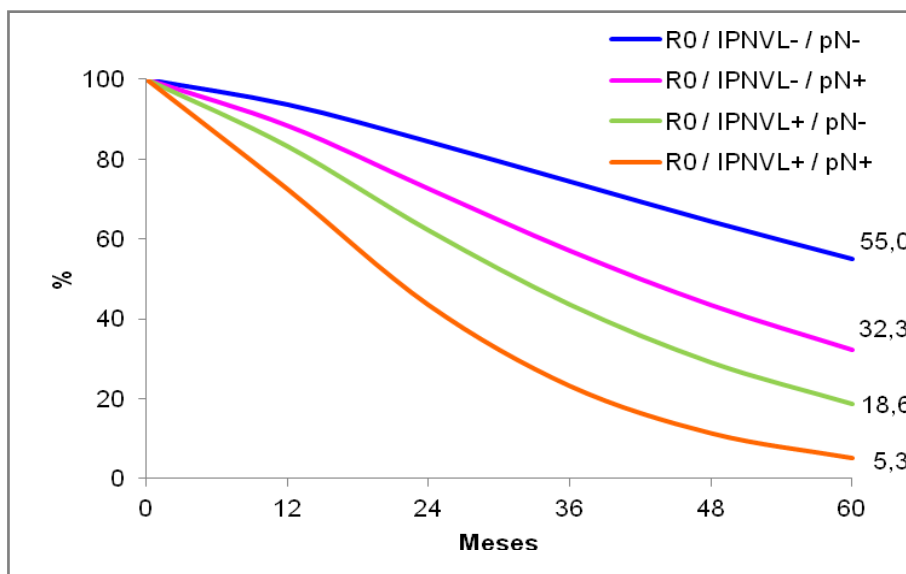


Gráfico 11 - Curva de sobrevivência estimada em cinco anos dos 25 pacientes submetidos à cirurgia R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN, perfis 3, 6, 7 e 8

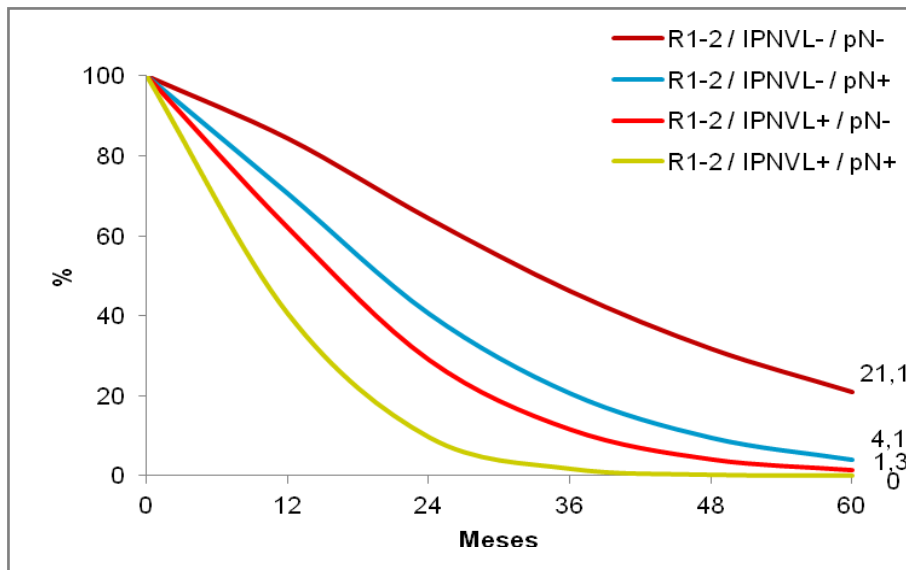


Gráfico 12 - Sobrevivência estimada em cinco anos dos 111 pacientes submetidos à cirurgia R0 ou R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN

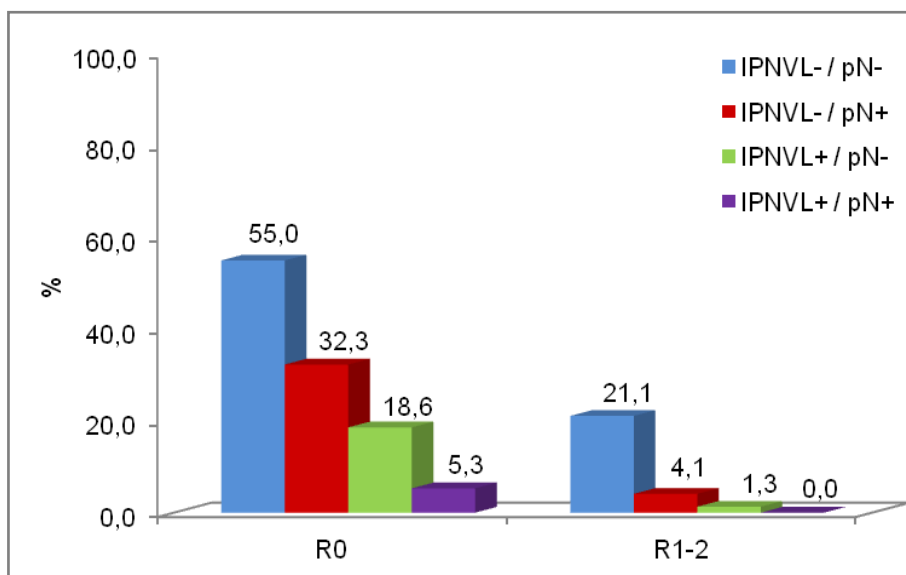
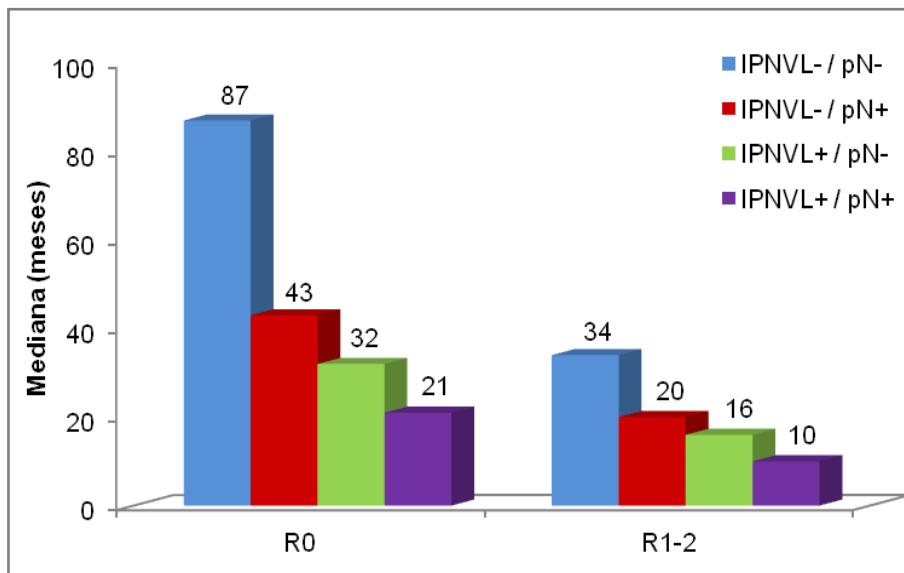


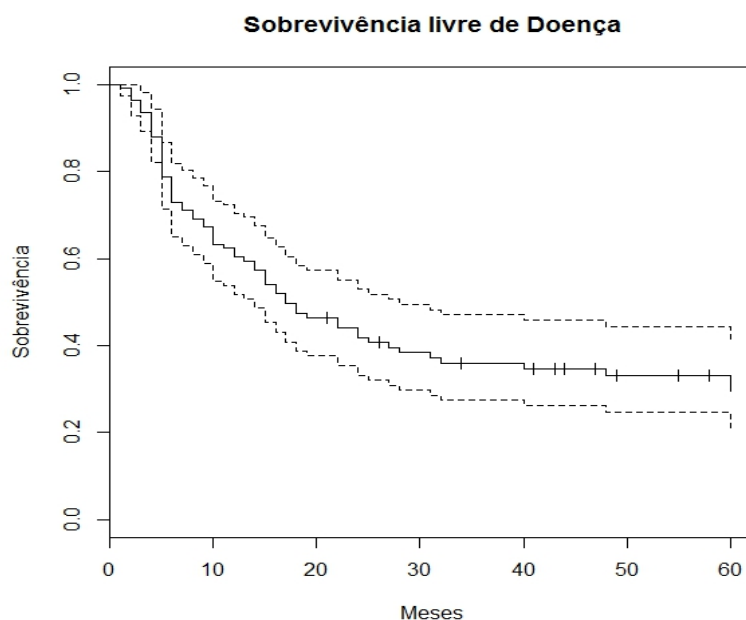
Gráfico 13 - Mediana de sobrevivência estimada em meses dos 111 pacientes submetidos à cirurgia R0 ou R1-2 de acordo com as variáveis IPNVL e pN



4.10 SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA

A curva de sobrevivência livre de doença de três e cinco anos para os 111 pacientes é apresentada no Gráfico 14.

Gráfico 14 - A curva de sobrevivência livre de doença (SLD) para os 111 pacientes submetidos à cirurgia de resgate, utilizando o método de Kaplan-Meier indica um tempo mediano de SLD de 17 meses (IC 95%: 14-28 meses), com a probabilidade de SLD em 3 anos de 36 % (IC 95%: 27,5-47,1%) e 5 anos de 29,5% (IC 95%: 21,1-41,3%). A linha cheia indica sobrevivência, a linha tracejada indica o IC 95%, e o sinal + indica censura



5 DISCUSSÃO

A limitação do presente estudo é a sua natureza retrospectiva, com um longo período de acompanhamento e conseqüente perda de algumas informações. Em contrapartida, o INCA tem um Grupo Multidisciplinar de Câncer Colorretal e Ânus em operação contínua há 30 anos, com normas definidas, tratamento padronizado para o CEDA e banco de dados atualizado. Outro ponto a ser destacado é que se trata da maior série de pacientes submetidos à cirurgia de resgate por falta de resposta ao tratamento conservador do CEDA localmente avançado, dentre os estudos encontrados^{32-50,59-61}. Além disso, há poucas publicações na literatura médica que tenham analisado os fatores preditivos independentes que podem influenciar a sobrevivência a longo prazo, fato esse que nos motivou a realizar esse estudo.

Os portadores de CEDA que não respondem ao tratamento conservador constituem um desafio para a equipe médica que realiza seu seguimento. Quando ocorre PD ou RD, a fibrose decorrente do tratamento com RXT dificulta, em muitos casos, o diagnóstico precoce da falha terapêutica. Os exames clínicos e endoscópicos geralmente são menos acurados em decorrência das alterações clínicas e limitações anatômicas para o exame do canal anal. Um exemplo são a dor e a estenose, que dificultam a definição da ressecabilidade com base somente nos dados clínicos e radiológicos.

A melhor conduta para esses pacientes é a cirurgia de resgate, que propicia controle locorregional, a despeito dos resultados modestos de sobrevivência. Alguns autores relataram outras formas terapêuticas, como excisão local, braquiterapia e novos ciclos de QT, sem, no entanto, obter resultados que pudessem ser comparados à RAP^{28,37,42}.

O sítio primário predominante do CEDA foi o canal anal, com 106 (95,5%) pacientes. Os cinco casos de margem anal eram tumores de grandes dimensões (cT3-4), que infiltravam os tecidos profundos e estavam situados muito próximos ao esfíncter anal. Nesses casos, a indicação de excisão local teria risco de lesar a musculatura esfíncteriana, levando a incontinência anal. Para evitar tal iatrogenia, foi indicado o tratamento com QT/RXT.

Quanto às variáveis idade e sexo, não houve impacto significativo na sobrevivência, com $p=0,852$ e $p=0,141$, respectivamente. O sexo feminino predominou (83,8%) na amostra. Apenas um autor⁴¹ evidenciou que o sexo feminino teve impacto na sobrevivência. Quanto à variável raça, a maioria dos pacientes era branca (72%) e tabagista (56%), com $p=0,079$ e $0,982$, respectivamente.

Levando-se em conta as variáveis anatomopatológicas da biópsia na admissão do paciente, foram observados $p=0,647$ e $p=0,183$ para o tipo histológico carcinoma de células escamosas vs. variantes (basaloide e cloacogênico) e o grau de diferenciação celular (G1-2 vs. G3), respectivamente.

Considerando-se os resultados do presente estudo, o tamanho tumoral (cT) e o envolvimento linfonodal (cN) não apresentaram importância para a sobrevivência dos pacientes, com $p=0,06$ e $p=0,707$, respectivamente. É importante enfatizar que a amostra teve predominância de cT3-4 (66,7%) e considerável presença de envolvimento linfonodal (39,6%), demonstrando tratar-se de uma casuística de doença locoregional avançada. Tal padrão difere dos casos relatados nos países desenvolvidos^{35,36,39,43,49}, cujos estadios iniciais são preponderantes (cT1-2 e cN0). Apenas Schiller et al⁴⁴ apresentaram o tamanho tumoral como fator de impacto na SG. O comprometimento linfonodal antes do tratamento conservador não foi reportado na literatura como fator preditivo de mortalidade^{33,36,39,43}.

Uma das razões para o maior número de pacientes com doença locorregional avançada na admissão foi a demora no diagnóstico. O diagnóstico histopatológico do CEDA levou, em média, nove meses para ser realizado, a contar do aparecimento dos sintomas. Além disso, o início do tratamento conservador foi postergado em mais 50 dias (mediana) e durou 60 dias. Em cerca de 30% dos pacientes da coorte, o tratamento com QT/RXT durou mais de 75 dias. Esse atraso pode ter contribuído para o resultado da sobrevivência e sugere também baixo acesso e pouca eficiência do sistema de saúde⁶².

A observação da ausência de fatores preditivos clínicos de sobrevivência pode estar relacionada à acurácia do estadiamento clínico. Somente o exame clínico e proctológico são insuficientes para o estadiamento adequado dos pacientes, principalmente quando esses exames são realizados no consultório sem sedação ou anestesia. Um exame proctológico aprimorado, associado a exames de imagem⁶³⁻⁶⁵, seguidos de macrobiópsias feitas sob anestesia, poderá determinar clinicamente a real extensão da doença, promovendo um estadiamento mais apurado, tanto no início do tratamento conservador, como no momento da indicação da cirurgia de resgate.

Em relação ao tratamento conservador, a maioria dos pacientes (80,2%) foi submetida à QT/RXT. A RXT exclusiva foi indicada aos pacientes (19,3%) acima de 70 anos e/ou com EDZ > 2. O CEDA tem potencial de repopulação muito rápida das células neoplásicas. A interrupção do tratamento pode favorecer o surgimento de clones celulares resistentes a QT/RXT⁶⁶. Houve atraso na conclusão do tratamento conservador em cerca de 30% dos pacientes da amostra, mas não houve impacto significativo na análise multivariada, somente na univariada ($p < 0,04$), considerando-se o resultado da RAP daqueles que receberam a QT/RXT completa vs. aqueles que receberam tratamento incompleto ou prolongado. Mullen et al.³⁶ demonstraram melhor desfecho nos pacientes que receberam dose total de RXT > 55 Gy vs. < 55 Gy, com sobrevivências de 75% e 37%,

respectivamente ($p < 0,03$). No INCA, o tempo médio de espera entre a admissão do paciente na instituição e o início do tratamento conservador foi de 72,1 dias, com mediana de 50 dias⁶².

Após o tratamento conservador, 61 (55%) pacientes evoluíram com PD e 50 (45%) pacientes apresentaram RD. A avaliação de resposta terapêutica, quando se emprega a QT/RXT antes da cirurgia, em geral, mostra que a resposta parcial ou completa, principalmente para os tumores sólidos, é vista como um indicador de prognóstico favorável se comparada à falta de resposta ou progressão da doença em vigência da RXT/QT. Em tese, os pacientes com RD no CEDA, que apresentaram resposta clínica completa e recidivaram após seis meses, seriam aqueles com biologia tumoral menos agressiva.

Embora haja debates com relação à importância da PD vs. RD na probabilidade de sobrevivência, nossos resultados não mostraram impacto dessa variável no tempo até o óbito ($p = 0,96$). Outros estudos^{37,49} que utilizaram análise multivariada concordaram com o nosso resultado. Apenas Akbari et al.⁴¹ mostraram essa diferença como um fator preditivo importante da superioridade da sobrevivência dos pacientes que evoluem com RD após o tratamento conservador e são submetidos à cirurgia de resgate. Esse fato foi observado apenas quando os casos de cirurgia R1-2 foram excluídos da análise, mostrando um claro efeito de distorção no resultado estatístico. Dois outros autores^{33,45} demonstraram RD como uma variável significativa, mas apenas na análise univariada, que não apresenta uma visão global. Portanto, não se sustenta, até o momento, a tese de que os pacientes que evoluem com PD têm prognóstico diferente daqueles com RD.

É provável que fatores de confusão expliquem os achados daqueles que encontraram diferença na sobrevivência entre os pacientes que apresentaram PD vs. RD. Entre eles, está a linha arbitrária que classifica os casos de PD e RD. De modo geral, os autores empregam o tempo de seis meses depois do término do tratamento conservador como o divisor entre PD e RD. É possível que alguns pacientes continuem respondendo ao

tratamento com QT/RXT muitos meses após o término do mesmo, podendo inclusive mostrar ausência de tumor na biópsia.

O tempo médio e a mediana de espera para realizar a cirurgia de resgate nos 111 pacientes que evoluíram com PD ou RD após o tratamento conservador foram de 117 dias e 75 dias na PD e de 96 dias e 94 dias na RD, respectivamente. Infelizmente, o tempo de espera entre o diagnóstico da PD ou RD e a RAP não é mencionado pela maioria dos autores, o que dificulta a comparação dos resultados³²⁻⁵⁰. Por outro lado, a demora em realizar a cirurgia de resgate depois do diagnóstico de PD ou RD pode explicar nossos resultados em relação à sobrevivência. O impacto da doença avançada pode ser confirmado pelo grande número de pacientes que foram submetidos à RAP associada à ressecção em bloco de outros órgãos (83,8%). Esse atraso na realização do tratamento é um reflexo do baixo rendimento da estrutura médico-hospitalar brasileira⁶².

O princípio básico da cirurgia oncológica do tubo digestivo é a excisão completa do tumor (cirurgia R0) associada à sua drenagem linfática. A cirurgia radical com limites negativos (R0) é a variável mais apontada na literatura como fator isolado do controle locorregional da doença e de sobrevivência longa^{39,41,44}. Na nossa casuística, em 77,5% foi realizada cirurgia R0, que foi identificada como variável independente ($p < 0,001$).

O ideal seria que a indicação da cirurgia de resgate tivesse por base as variáveis clínicas que pudessem nortear quais pacientes evoluiriam com controle locorregional e sobrevivência longa. Na literatura, porém, não existem informações suficientes que orientem essa seleção. Dessa forma, todo paciente portador de doença locorregional com condições clínicas adequadas ($EDK > 70$) é um candidato em potencial à cirurgia radical. A experiência do cirurgião e o exame proctológico pré-operatório associado aos exames de imagem⁶³⁻⁶⁵ (re-estadiamento) são importantes para tomada de decisão. Existe concordância entre os autores de que é imperiosa a realização de cirurgia R0. Se essa for uma impossibilidade emergida da avaliação pré-operatória, há aparente anuência de que a indicação de

cirurgia paliativa ou higiênica não apresenta benefícios claros em relação à sobrevivência^{39,41,44}.

Entretanto, quando o paciente com CEDA não responde ao tratamento conservador, a cirurgia é sua única perspectiva de cura. A decisão entre indicar a RAP ou contraindicá-la é um dos grandes dilemas vividos pelo cirurgião. O desafio imposto é decidir para quais pacientes deve ser indicada a cirurgia de resgate e a quem devem ser oferecidas medidas clínicas paliativas.

Essa situação complexa ocorre porque, quando o paciente não responde ao tratamento com QT/RXT, o re-estadiamento da doença não pode ser realizado de forma precisa. É difícil avaliar as reais dimensões do tumor depois da QT/RXT, assim como o grau de invasão das estruturas anatômicas adjacentes. Atualmente, dispomos de ultrassonografia endorretal, RNM e tomografia por emissão de pósitrons para melhor estadiamento e planejamento. Entretanto, como a série cobre intervalo de 30 anos, parte dos nossos pacientes não pôde ter acesso a essas ferramentas diagnósticas⁶³⁻⁶⁵. Mesmo com a ajuda desses recursos, a realização do re-estadiamento permanece complicada, porque a fibrose e o processo inflamatório, depois da RXT, mascaram o grau de invasão dos tecidos adjacentes. No momento da cirurgia de resgate, com o exame histopatológico por congelação dos linfonodos regionais e dos limites cirúrgicos é que se pode definir a real extensão do tumor e a radicalidade cirúrgica.

A fratura tumoral peroperatória inadvertida da peça cirúrgica pode ocorrer na RAP de resgate. A fibrose actínica intensa dos tecidos pélvicos e a manobra cirúrgica para a remoção da peça por via perineal podem favorecer a ocorrência desse evento. Na presente série, a fratura ocorreu em 14 (12,6%) pacientes. No seguimento, observamos que 78,6% daqueles que tiveram fratura evoluíram com evidência de doença, demonstrando que esse incidente crítico pode aumentar a ocorrência de recidiva perineal. No entanto, essa variável não mostrou impacto na sobrevivência ($p=0,155$). A

colpectomia posterior é um procedimento de rotina no SCAP, onde 38,2% dos pacientes apresentavam invasão tumoral na análise patológica e 76,5% dos espécimes cirúrgicos tinham comprometimento do reto por continuidade. Os pacientes que apresentaram aquele evento tiveram sobrevivência estimada em cinco anos (28,7%) inferior à daqueles em que a neoplasia não envolveu o reto (41,9%). Entretanto, não houve diferença significativa no desfecho ($p=0,33$).

Apresentamos na Tabela 6 apenas as complicações graves diretamente relacionadas com a RAP, definidas como aquelas que retardaram a alta hospitalar dos pacientes ou obrigaram-nos à reoperação. As complicações mais frequentes ocorreram provavelmente devido à dificuldade de cicatrização do períneo. A QT/RXT causa redução na vascularização tecidual e a RXT tem como seqüela a dermatite actínica da região perineal. Com isso, o trauma tecidual da cirurgia ocorre em área cronicamente inflamada com capacidade reduzida de cicatrização. As complicações próprias do tratamento conservador observadas nesta coorte foram apresentadas em outros estudos^{23,29}.

A excisão perineal da RAP cria defeito significativo nos tecidos de partes moles, frequentemente impedindo a cicatrização primária. As alternativas são fechamento por segunda intenção, utilizando-se o curativo de Mikulicz, ou reconstrução perineal com retalhos locais, regionais ou enxertos de pele. Na nossa série, optou-se pelo fechamento primário da ferida perineal em 15,3% dos casos (17 pacientes). Quando não foi possível, o curativo de Mikulicz foi empregado (67 pacientes, 60,4%), ou, de acordo com a preferência do cirurgião, diferentes retalhos miocutâneos foram confeccionados (20 pacientes, 18%). Para sete pacientes (6,3%), não se encontrou descrição no prontuário acerca do tipo de fechamento utilizado.

A utilização de retalhos miocutâneos locais ou regionais deveria propiciar melhor controle da morbidade perineal. No entanto, quando relacionamos a infecção do sítio cirúrgico (ISC) perineal com o tipo de fechamento utilizado, constatamos que, nos casos de fechamento primário,

realizado em 17 pacientes, ISC perineal ocorreu em 10 (58,8%). Nos retalhos miocutâneos, confeccionados em 20 pacientes, houve ISC perineal em 14 (70%). No fechamento por segunda intenção (Mikulicz), realizado em 67 pacientes, ISC perineal ocorreu em 42 (62,6%). Portanto, a falta de superioridade, com relação à melhor técnica de fechamento do períneo para reduzir a ISC perineal, sugere que as alterações morfológicas dos tecidos submetidos à QT/RXT são possivelmente os principais determinantes das complicações perineais. Nossos dados estão em conformidade com os da literatura. Os diversos autores foram unânimes em relatar a elevada incidência de complicações perineais em suas séries, respondendo pela maior parte da morbidade da RAP no CEDA³²⁻⁵⁰.

O retalho do grande epíplon foi o procedimento de rotina na maioria dos casos para reduzir a herniação do conteúdo abdominal para o oco pélvico. O curativo de Miculiks tem o objetivo de aumentar a eficiência da hemostasia, mas, por outro lado, trata-se de corpo estranho que permanece alguns dias no períneo, propiciando porta de entrada para germes hospitalares. Ao receber alta hospitalar, o paciente continua realizando curativos no ambulatório durante meses. Quando se compara a internação dos pacientes submetidos a essas três formas de fechamento da ferida perineal, verifica-se menor tempo de internação hospitalar para aqueles submetidos ao fechamento primário. Sob essa ótica, concluímos que, quando possível, essa é a melhor forma de síntese do períneo. No entanto, o defeito perineal é frequentemente muito grande, não sendo possível aproximar as bordas da ferida cirúrgica. Nesses casos, a utilização de retalho miocutâneo é, segundo diversos autores, a melhor opção para o fechamento da ferida. Diversos retalhos podem ser confeccionados, sendo o vertical o mais utilizado por alguns autores. Sunesen et al.⁵⁰ defendem o uso rotineiro do retalho miocutâneo com o objetivo de fechar o defeito perineal e, com isso, abreviar os cuidados no pós-operatório e a taxa de infecção dessa região. Observamos prolongamento do período de internação com os retalhos miocutâneos, mas o desfecho tardio desses pacientes foi melhor, quando comparado com o do curativo de Mikulicz. A satisfação dos

pacientes também foi maior com o retalho miocutâneo do que com o curativo de Mikulicz. O tempo médio para a cicatrização do períneo na nossa amostra foi de 85 dias com o curativo de Mikulicz. Bai et al.⁴² referiram tempo médio de cicatrização de três meses e Stewart et al.⁴⁰ encontraram mediana de tempo de sete meses. Mariani et al.⁴³ relataram mediana de 14 semanas, mas alguns pacientes precisaram de até 18 meses de cuidados locais para o fechamento do períneo. Ferenschild et al.⁴⁶ observaram 278 dias de mediana de tempo para a cicatrização perineal.

O tempo médio de permanência hospitalar pós-operatório foi de 13 dias e a mediana de internação foi de nove dias (4-85 dias). A RAP é um procedimento cirúrgico de grande porte, onde o tempo principal é realizado na região perineal, a qual recebeu altas doses de radiação, o que pode levar a infecção e dificuldade de cicatrização, sendo necessários longos períodos de internação. Nos estudos que relataram esse indicador hospitalar, observamos períodos mais longos de internação. Sunesen et al.⁵⁰ referiram mediana de 20 dias de internação (10-50 dias) e Mariani et al.⁴³ mostraram mediana de 28 dias (9-80 dias).

No exame clínico realizado antes do tratamento conservador, observou-se evidência de envolvimento linfonodal perirretal, inguinal ou ilíaco em 44 dos 106 pacientes (41,5%) com informação disponível. Mas o envolvimento nodal clínico antes do tratamento conservador não foi fator prognóstico na sobrevivência. Depois da cirurgia radical de resgate, observou-se comprometimento de linfonodo em 29 dos 111 pacientes operados (26,1%). Essa diferença pode ser atribuída aos efeitos benéficos da QT/RXT quando a doença linfonodal é esterilizada. Na peça cirúrgica, a mediana da amostragem foi de seis linfonodos (0-32 linfonodos), sendo que 62,1% dos pacientes tinham mais de três.

A presença de linfonodo regional positivo na peça cirúrgica foi fator importante para um prognóstico pior dos pacientes submetidos à cirurgia de resgate ($p < 0,03$). Dos 29 pacientes com linfonodo positivo, aproximadamente 80% (23/29) evoluíram com evidência de doença,

enquanto que, dos 82 pacientes com linfonodo negativo, 55% (45/82) evoluíram com evidência de doença. Akbari et al.⁴¹ relataram resultado semelhante.

A conduta preferencial adotada na presença de linfonodo inguinal positivo pós-RAP foi a linfadenectomia. Tal cirurgia foi realizada em 14 pacientes (pT3-4=93%; IPNVL⁺=57,1%), sendo bilateral em quatro e unilateral em dez. A linfadenectomia foi realizada simultaneamente com a RAP em quatro pacientes, antes da RAP em um, e após a RAP em nove. A análise anatomopatológica desses procedimentos confirmou metástases linfonodais em todos os pacientes e uma mediana de 11 linfonodos isolados (2-30 linfonodos). Em quatro pacientes, encontrou-se massa tumoral, não tendo sido possível individualizar linfonodo. No seguimento desses pacientes, observou-se que 78,6% deles evoluíram com recidiva inguinal, pélvica e/ou à distância, demonstrando que a presença de metástase inguinal foi fator de prognóstico reservado.

Um fato interessante e importante encontrado no exame anatomopatológico de três pacientes (3/125, 2,4%) submetidos à cirurgia de resgate foi a ausência de neoplasia na peça. Os mesmos foram excluídos do estudo. Sunesen et al.⁵⁰ referiram achado similar em quatro pacientes num total de 49 (8,1%). Todos os nossos pacientes foram submetidos a biópsia para confirmar PD ou RD antes de serem levados à RAP.

Ainda não está definido o melhor momento para a realização da biópsia que ratifique a PD ou RD, nem o melhor momento para a realização da cirurgia de resgate. É consensual que, havendo lesão suspeita após o término do tratamento com QT/RXT, a melhor conduta é a realização de biópsia da lesão. A limitação reside no fato de o exame proctológico e a biópsia serem extremamente dolorosos, exigindo anestesia geral para a sua realização. No SCAP, de acordo com a descrição do cirurgião responsável, alguns pacientes tiveram as suas biópsias agendadas no centro cirúrgico. Quando a congelação da lesão forneceu resultado positivo, a RAP foi então realizada, o que é considerado por muitos uma prática apropriada.

Nos três pacientes com ausência de neoplasia no espécime cirúrgico, a cirurgia de resgate foi indicada porque a biópsia foi positiva após o término do tratamento conservador. Podem ter contribuído para isso o tempo inadequado entre o término da RXT e a realização da biópsia e o efeito tardio do tratamento QT/RXT sobre o tumor, associados às características biológicas do tumor. Cientes desse fenômeno consideramos uma conduta adequada, no caso de lesão suspeita, a realização de exame clínico e biópsia sob anestesia geral, bem como a retirada de material representativo em quantidade para oferecer ao patologista. Não indicamos a cirurgia apenas com o diagnóstico da congelação, sendo importante aguardar o resultado do exame anatomopatológico de toda a lesão retirada depois de fixada e submetida à coloração específica (hematoxilina-eosina).

Somente após o procedimento cirúrgico, com a avaliação da peça, foi possível identificar o grupo de pacientes que evoluiu com controle locorregional e sobrevivência longa.

Neste estudo, a análise multivariada foi realizada a partir da identificação das seguintes variáveis na análise univariada: grau de diferenciação celular do espécime cirúrgico e da biópsia; fratura da peça; sexo; raça; cT; pTNM; pT; pN; tipo de tratamento conservador; área tumoral; margem cirúrgica e IPNVL. Tais variáveis apresentaram *p*-valor inferior a 0,25 em pelo menos um dos testes e foram selecionadas como candidatas à inclusão no modelo paramétrico desenvolvido. Apesar de parecer um nível de confiança relativamente alto, deve-se ter em conta que os testes univariados serviram apenas para pré-seleção das variáveis que foram testadas no modelo multivariado, de forma que uma variável pouco significativa incluída indevidamente foi excluída na análise multivariada. Por outro lado, uma vez que a análise univariada não considera fatores de confusão, um critério muito rígido nesta etapa poderia levar à perda de uma variável importante na análise multivariada. Adicionalmente, como nenhuma conclusão foi baseada na análise univariada, não houve prejuízo nessa maior permissividade.

As variáveis independentes em ordem de importância quanto ao impacto na sobrevivência foram: IPNVL ($p < 0,0001$); margens cirúrgicas ($p < 0,001$); e pN ($p < 0,03$). Com base no modelo final ajustado aos dados de sobrevivência, foram desenvolvidos oito perfis possíveis, combinando-se as variáveis selecionadas: cirurgia R0 vs. R1-2; IPNVL⁺ vs. IPNVL⁻; e pN⁺ vs. pN⁻.

O grupo de pacientes (perfil 1) que apresentou cirurgia R0, IPNVL⁻ e pN⁻ foi o que obteve melhor prognóstico, com taxa de sobrevivência estimada em três e cinco anos de 74,4% e 55,0%, respectivamente. A mediana de sobrevivência foi de 87 meses. Já os pacientes que tinham IPNVL⁺ e pN⁺ (perfil 5), apesar de submetidos à cirurgia R0, tiveram sobrevivência em três e cinco anos de 23,3% e 5,3%, respectivamente, e mediana de sobrevivência de 20 meses. Quando comparados esses dois grupos, percebemos o impacto da biologia tumoral (IPNVL) e do estadiamento linfonodal (pN) na sobrevivência, quando submetidos a cirurgia R0.

É interessante notar que parte dos pacientes submetidos à cirurgia R1-2 beneficiou-se da RAP. Esse grupo de pacientes tinha IPNVL⁻ e pN⁻, com sobrevivência estimada em cinco anos de 21,1%. Esses dados podem parecer surpreendentes, já que relatamos a importância da realização da cirurgia R0 para o sucesso do tratamento, mas destacamos que a maioria desse grupo apresentava doença residual microscópica e biologia tumoral favorável (IPNVL⁻), além de linfonodo negativo (pN). Em contrapartida, nos casos em que há associação de cirurgia R1-2 com IPNVL⁺ e pN⁺ (perfil 8), a recidiva se estabeleceu no períneo antes da cicatrização da ferida na maioria dos casos e a sobrevivência estimada em três anos foi menor do que 2%. Além disso, nenhum paciente se encontrava vivo após cinco anos.

Como exposto anteriormente, existe pouca informação disponível em relação às variáveis preditivas. A maioria das séries exibe um número pequeno e heterogêneo de casos, o que dificulta o entendimento da análise estatística, da organização metodológica e de seus resultados. Outra grande dificuldade é a definição/descrição exata do tamanho das amostras

utilizadas, especialmente na análise multivariada^{39,41,44}. Os fatores independentes reportados na literatura médica recente, que tiveram impacto na sobrevivência, foram: sexo feminino⁴⁴; cT⁴⁴; pN⁴¹; cirurgia R0^{39,41,44}; IPNVL⁴⁴; e RD^{41,44} após o tratamento conservador. Portanto, há uma grande dificuldade de conferir e desenvolver um perfil ideal de aspirante à cirurgia radical.

Em nosso estudo, não obtivemos variável clínica com significância estatística para facilitar o processo de decisão e a seleção do paciente candidato à cirurgia de resgate. No entanto, através do estudo anatomopatológico, foi possível identificar os seguintes fatores preditivos de mortalidade: margens cirúrgicas positivas (R1-2); IPNVL⁺; e pN⁺. Com essas informações, criamos uma ferramenta denominada Escore de Risco Patológico, cujo objetivo é construir o prognóstico do paciente após o tratamento cirúrgico, correlacionando-o à sobrevivência estimada em cinco anos. O ERP tem a finalidade de estratificar e qualificar pacientes de melhor e pior prognóstico, simplificando os inúmeros perfis apresentados neste estudo. Pacientes com um ERP = 0 tem o melhor prognóstico, com uma taxa de sobrevivência estimada em cinco anos de 55%. Pacientes com ERP de 1 a 3, a cirurgia estaria indicada, somente se eles estivessem incluídos em ensaios clínicos adjuntivos. Estudos adicionais são necessários para confirmação e aprimoramento do escore apresentado.

A taxa de sobrevivência global em cinco anos mencionada na literatura para os pacientes submetidos à RAP de resgate após falha do tratamento conservador variou entre 13% e 69%.^{32-39,44,50,59,61}. No estudo, a sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença estimada em cinco anos foram de 24,5% e 29,5%, respectivamente. Essa taxa é provavelmente decorrente da predominância de tumores com IPNVL⁺ (64%), pN⁺ (26,1%), além do fato de que 25 (22,5%) pacientes foram submetidos à RAP com margens comprometidas (cirurgia R1-2). Esses fatores e a taxa de fratura tumoral encontrada em 12,6% dos pacientes podem ser indicativos dessa sobrevivência.

Ellenhorn et al.⁶¹ relataram que 44% dos seus 38 pacientes sobreviveram cinco anos depois da RAP de resgate. Allal et al.³⁴ citaram sobrevivência de cinco anos em 44,5% de 23 pacientes submetidos a RAP potencialmente curativa. Mullen et al.³⁶ descreveram sobrevivência atuarial de cinco anos em 64%, sendo que apenas 25% dos pacientes estavam vivos cinco anos após a cirurgia de resgate.

Na série publicada por Ghouti et al.³⁷ com 36 pacientes, a sobrevivência em cinco anos foi de 69%. Entretanto, nessa série, 63% dos pacientes apresentaram recidiva no tempo médio de 30 meses após a RAP. Os pacientes com recidiva após RAP evoluem, na maioria dos casos, para óbito em tempo relativamente curto^{34,36,38,44}. Essa taxa elevada de recidiva nos faz crer que a sobrevivência de cinco anos deve ser em relação à coorte original de todos os pacientes tratados com QT/RXT somados os pacientes submetidos à cirurgia de resgate. Utilizando-se o mesmo raciocínio, a nossa taxa de sobrevivência da coorte foi superior a 60% em cinco anos e maior do que 50% em dez anos de seguimento²⁹, ainda que esse não tenha sido um dos objetivos do presente estudo.

Por conseguinte, a taxa de sobrevivência dos nossos pacientes encontra-se dentro do limite, quando comparada com às das séries publicadas^{32-39,44,50,59,61}, estando relacionada com o estadiamento avançado e fatores anatomopatológicos, indicadores de prognóstico reservado. O que deve ser ressaltado, é que, considerando-se os pacientes portadores de CEDA com falta de resposta à QT/RXT, a cirurgia radical foi capaz de controlar cerca de um quarto deles para a cura em cinco anos.

Akbari et al.⁴¹ afirmaram que, quando o tratamento conservador falhou e a RAP foi contraindicada, todos os pacientes morreram dentro de 24 meses. Os nossos resultados também apresentaram sobrevivência em condições semelhantes. A mediana de sobrevivência dos pacientes recidivados no primeiro ano após a RAP foi de apenas nove meses, menor do que a expectativa de vida mencionada anteriormente, demonstrando que a cirurgia de resgate não trouxe benefício a esse grupo de pacientes.

Identificamos que 68 (68/111; 61,3%) pacientes apresentaram recidiva do CEDA após a cirurgia de resgate. A maioria das recidivas (53/68; 78%) ocorreu locorregionalmente, demonstrando que o CEDA é uma patologia de comportamento e padrão local e regional. A disseminação à distância ocorreu em 14,7% (10/68) dos casos. O restante foi locorregional e à distância (5/68; 7,3%).

Esse mesmo grupo de 68 pacientes apresentou a seguinte combinação: IPNVL⁺ em 70,6% (48/68) e pN⁺ em 33,8% (23/68). Quanto à recidiva, observou-se o seguinte: 28 (41,2%) pacientes recidivaram no período igual ou inferior a seis meses; 12 (17,6%), entre 6 e 12 meses inclusive; 14 (20,5%), entre 12 e 18 meses inclusive; três (4,4%), entre 18 e 24 meses inclusive; nove (13,2%), entre 24 e 60 meses inclusive; e dois (2,9%), acima de 60 meses. Em relação ao tempo (meses) para o advento da recidiva em toda a amostra, notamos mediana de 9,5 meses e média de 15 meses.

Na análise dos pacientes que recidivaram dentro de seis meses (28/111; 25,2%), 21 (21/28; 75%) apresentavam IPNVL e dez (10/28; 35,7%), doença linfonodal. Em 16 pacientes desse subgrupo (16/28; 57,1%), a cirurgia foi de limites livres de tumor (R0) e, em 12 (12/28; 42,9%), a cirurgia apresentou limites comprometidos (R1-2).

Mais da metade da recidiva do CEDA, na nossa amostra, ocorreu no primeiro ano depois da cirurgia de resgate (40/68; 58,8%). No conjunto dos pacientes com recidiva em menos de um ano, a IPNVL ocorreu em 33 pacientes (33/40; 82,5%), e doença linfonodal esteve presente em 13 pacientes (13/40; 32,5%). A cirurgia com resíduo tumoral (R1-2) foi observada em 16 desses pacientes (16/40; 40%).

Outro aspecto interessante é que a análise desse subgrupo de pacientes sugere que, mesmo realizando-se cirurgia R0, o pior prognóstico do paciente esteve fortemente ligado à biologia mais agressiva do tumor (IPNVL⁺). O mesmo se aplica ao subgrupo dos pacientes recidivados entre 6

e 12 meses inclusive, onde 12 (100%) apresentaram IPNVL positiva, e 25% apresentaram envolvimento linfonodal.

Esses resultados estão de acordo com os dados oriundos da análise estatística realizada, na qual observamos que o perfil 8 (cirurgia R1-2, IPVNL⁺ e pN⁺) continha fatores cumulativos de mau prognóstico. Verificamos que a mediana de sobrevivência desses pacientes foi de dez meses, em contraste com a mediana de 87 meses de sobrevivência do perfil 1 (cirurgia R0, IPVNL⁻ e pN⁻).

A mortalidade nos pacientes que recidivaram nos primeiros 12 meses após a cirurgia foi de 75% (30/40), demonstrando a letalidade da doença quando recidivada. Com relação aos 28 pacientes que falharam nos primeiros seis meses da cirurgia de resgate, todos evoluíram para o óbito com mediana de sobrevivência de apenas oito meses (2,1-32,1 meses).

Entre os pacientes R0/IPNVL⁻/pN⁻, a mortalidade foi de 37% e, na última consulta de seguimento, 11 deles (11/27; 40,8%) estavam vivos sem evidência de doença há mais de cinco anos, sendo que seis (6/27; 22,2%) tinham mais de dez anos de seguimento depois da cirurgia de resgate. Nesse grupo de pacientes com melhor desfecho (27/111; 24,3%), havia predominância de tumores pT1-2 (59,3%), embora a variável pT tenha apresentado significância estatística somente na análise univariada.

Salientamos também que, a evolução para o óbito após a RAP, em geral, se fez pela progressão da neoplasia na pelve levando à invasão do sistema excretor urinário e progredindo para insuficiência renal. Alguns pacientes evoluíram para sepse, possivelmente de origem urinária e perineal. Os nossos resultados estão de acordo com o exposto na literatura para o CEDA localmente avançado. Schiller et al.⁴⁴ verificaram 86% de falha locorregional e notaram recidivas em 52,5% dos pacientes (21/40) submetidos à RAP.

Outro dado relevante para os 111 pacientes é que houve perda de seguimento em 17 casos. Todos estavam com evidência de doença na última consulta, por recidiva do CEDA depois da cirurgia de resgate. Os pacientes e/ou familiares foram informados da falta de opção terapêutica e decidiram por espontânea vontade retornar ao nosso hospital para completar o seguimento ou buscar cuidados paliativos em outra instituição mais próxima de suas residências. A maior parte dos pacientes que perdeu o seguimento teve pelo menos dois anos de acompanhamento pela equipe multidisciplinar.

É importante destacar o fato de que, ao longo dos anos, os pacientes foram tratados por grupo multidisciplinar homogêneo e seguimento elevado. Parte da amostra foi submetida a estudo randomizado no tratamento conservador, abandonado com o tempo devido às limitações próprias para se obter consentimento do paciente.

Trata-se da experiência com o maior número de pacientes tratados com cirurgia de resgate em um centro único já realizada até hoje. Todas as peças cirúrgicas foram examinadas por um único patologista, que forneceu informações uniformes e completas. O autor do presente estudo participou ativamente nesses 30 anos do grupo multidisciplinar, avaliando, indicando o tratamento conservador e a cirurgia de resgate, assim como acompanhando o seguimento dos pacientes e os resultados da presente coorte^{23,29,31,67-69}.

No futuro próximo, é provável que estudos de marcadores biológicos tragam informações com o objetivo de identificar, estratificar e selecionar os pacientes que serão candidatos a cirurgia de resgate, ensaios clínicos ou somente tratamento de suporte clínico.

6 CONCLUSÕES

A análise retrospectiva de 111 portadores de CEDA submetidos a cirurgia radical, cujo tratamento conservador falhou, demonstra que:

– A taxa de SG estimada em cinco anos é de 24,5% (IC 95%: 16,2-37%), com mediana de sobrevivência de 32 meses (IC 95%: 25-49 meses). Não há diferença significativa na sobrevivência dos pacientes que evoluem com PD ou RD após o tratamento conservador quando submetidos à cirurgia radical;

– O subgrupo de pacientes submetidos a cirurgias R0, em cuja peça cirúrgica não são encontrados invasão perineural vascular e/ou linfática e linfonodo metastático, apresenta taxa de sobrevivência estimada em três e cinco anos de 74,4% e 55,0%, respectivamente, com mediana de sobrevivência de 87 meses;

– A análise multivariada identificou os seguintes fatores preditivos independentes de mortalidade: cirurgia R1-2; IPNVL positiva; e linfonodo positivo na peça cirúrgica. Pacientes submetidos à cirurgia R1-2 apresentam tempo mediano de sobrevivência 50% menor do que pacientes submetidos à cirurgia R0. Pacientes com IPNVL apresentam tempo mediano de sobrevivência estimado em 53%, inferior ao dos pacientes sem IPNVL. Pacientes com linfonodo positivo na peça cirúrgica apresentam tempo mediano de sobrevivência 37% inferior ao dos pacientes com linfonodo negativo.

ANEXO

ESCALA DE DESEMPENHO DE KARNOFSKY

(Karnofsky Performance Status Scale)

VALOR	CAPACIDADE FUNCIONAL
100	Normal, ausência de queixas, sem evidência de doença
90	Indivíduo capaz de realizar tarefas normais, sinais ou sintomas de doença sem gravidade
80	Realiza tarefas normais com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas de doença
70	Cuida de si, incapaz de realizar tarefas normais ou trabalho ativo
60	Necessita de ajuda eventual, mas é capaz de realizar a maioria das necessidades básicas
50	Necessita de ajuda considerável e assistência médica frequente
40	Inválido, necessita de ajuda especial e assistência para as necessidades básicas
30	Invalidez grave, com indicação de hospitalização, mas a morte não é iminente
20	Muito doente, necessita de hospitalização e tratamento de suporte
10	Moribundo, processos fatais progredindo rapidamente
0	Morto

ESCALA DO DESEMPENHO DE ZUBROD

(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale)

QUALIDADE DO DESEMPENHO	DEFINIÇÃO
0	Assintomático
1	Sintomático, totalmente ambulatorial
2	Sintomático; no leito < 50% do dia
3	Sintomático; no leito > 50% do dia
4	Acamado todo o tempo

Fonte: adaptado de Michael C. Perry, em *Principles of Cancer Therapy* (2008), p. 1.370.

REFERÊNCIAS

1. Cantril ST, Green JP, Schall GL, Schaupp WC. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(9):1271-8.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004;101(2):281-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49.
4. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA; 2010. [citado 12 jan. 2010]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>.
5. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: The spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer.* 1999;85(8):1686-93.
6. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med.* 1987;317(16):973-7.
7. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal: A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer.* 1984;54(1):114-25.
8. Northover JMA, Thomson JPS. Tumors of the anal region. In: Veronesi U, editor. *Surgical oncology.* New York: Springer; 1989. v.2, p.675-82.
9. Tseng HF, Morgenstern H, Mack TM, Peters RK. Risk factors for anal cancer: Results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003;14(9):837-46.
10. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000;342(11):792-800.

11. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: An overview. *Oncologist*. 2007;12(5):524-34.
12. Jensen SL, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H, Nielsen OV. Adenocarcinoma of the anal ducts: A serie of 21 cases. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(4):268-72.
13. Nielsen OV, Koch F. Carcinoma of the anorectal region of extramucosal origin with special reference to the anal ducts. *Acta Chir Scand*. 1973;139(3):299-305.
14. Cooper PH, Mills SE, Allen MS Jr. Malignant melanoma of the anus: Report of 12 patients and analysis of 255 additional cases. *Dis Colon Rectum*. 1982;25(7):693-703.
15. Molnár L, Bezsnyák I, Daubner K, Horák E, Svastits E. Anorectal sarcomas. *Acta Chir Hung*. 1985;26(2):85-91.
16. Klotz RG Jr, Pamukcoglu T, Souilliard DH. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clínicopathological study of 373 cases. *Cancer*. 1967;20(10):1727-45.
17. Kuehn PG, Beckett R, Eisenberg H, Reed JF. Epidermoid carcinoma of the perineal skin and anal canal: A review of 157 cases. *N Engl J Med*. 1964;270(12):614-7.
18. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17(3):354-6.
19. Michaelson RA, Magill GB, Quan SH, Leaming RH, Nikrui M, Stearns MW. Preoperative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoid carcinoma. *Cancer*. 1983;51(3):390-5.
20. Sischy B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11(9):1587-93.
21. Nigro ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg*. 1987;11(4):446-51.

22. Habr-Gama A, da Silva e Sousa Júnior AH, Nadalin W, Gansl R, da Silva JH, Pinotti HW. Epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of treatment by combined chemotherapy and radiation therapy. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(9):773-7.
23. Corrêa JH. *Tratamento do carcinoma do canal anal com radioterapia, quimioterapia e cirurgia* [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 1991.
24. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(5):1115-25.
25. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma: Survival and late morbidity. *Cancer*. 1991;67(10):2462-6.
26. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: Long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(9):1742-51.
27. Hung A, Crane C, Delclos M, Ballo M, Ajani J, Lin E, Feig B, Skibber J, Janjan N. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: A wider therapeutic index. *Cancer*. 2003;97(5):1195-202.
28. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, Egeli R. Chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for anal cancer: A retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(1):59-66.
29. Olivatto LO, Cabral V, Rosa A, Bezerra M, Santarem E, Fassizoli A, Castro L, Simões JH, Small IA, Ferreira CG. Mitomycin-C- or cisplatin-based chemoradiotherapy for anal canal carcinoma: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):490-5.
30. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pène F, Schlienger M. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(5):1259-73.

31. Valadão M, Marins CAM, Corrêa JHS, Castro LS, Beltrão K. Câncer do canal anal: experiência uni-institucional de 325 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2003;30(Supl.):247.
32. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg.* 2005;92(5):605-14.
33. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg.* 2002;89(11):1425-9.
34. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer.* 1999;86(3):405-9.
35. Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(12):1488-93.
36. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Barcenas CH, Crane CH, Skibber JM, Feig BW. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):478-83.
37. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Lelong B, Bardou VJ, Delpero JR. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(1):16-22.
38. Smith AJ, Whelan P, Cummings BJ, Stern HS. Management of persistent or locally recurrent epidermoid cancer of the anal canal with abdominoperineal resection. *Acta Oncol.* 2001;40(1):34-6.
39. Eeson G, Foo M, Harrow S, McGregor G, Hay J. Outcomes of salvage for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. *Am J Surg.* 2011;201(5):628-33.
40. Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, Birnbaum E, Fleshman J, Myerson R, Dietz D. Salvage surgery after failed chemoradiation for anal canal cancer: Should the paradigm be changed for high-risk tumors? *J Gastrointest Surg.* 2007;11(12):1744-51.

41. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, Saltz L, Wong WD. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(7):1136-44.
42. Bai YK, Cao WL, Gao JD, Liang J, Shao YF. Surgical salvage therapy of anal cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10(3):424-6.
43. Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(10):1495-501.
44. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, Le LW, Last L, Davey P, Easson A, Smith AJ, Swallow CJ. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2780-9.
45. Papaconstantinou HT, Bullard KM, Rothenberger DA, Madoff RD. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: Modest success, major morbidity. *Colorectal Dis*. 2006;8(2):124-9.
46. 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 J Surg*. 2005;29(11):1452-7.
47. Rodrigues MRS, Magi JC, Corrêa RDS, Guerra GMLSR, Souza HFS, Fonseca MFM, Horta SHC, Formiga GJS. Cirurgia de resgate no carcinoma de canal anal. *Rev. Bras. Coloproct*. 2004;24(2):137-94.
48. Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IH, Meyer M, Wittekind C, Matsche B, Hohenberger W, Sauer R. Sphincter preservation with chemoradiation in anal canal carcinoma: Abdominoperineal resection in selected cases? *Dis Colon Rectum*. 1998;41(4):441-50.
49. Van der Wal BC, Cleffken BI, Gulec B, Kaufman HS, Choti MA. Results of salvage abdominoperineal resection for recurrent anal carcinoma following combined chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(4):383-7.
50. Sunesen KG, Buntzen S, Tei T, Lindegaard JC, Nørgaard M, Laurberg S. Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(1):68-77.

51. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging handbook: From the AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
52. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1135-41.
53. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991;46(4):M139-44.
54. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
55. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika*. 1982;69(3):553-66.
56. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward "Stepwise" Regression. *J Am Stat Assoc*. 1977;72(357):46-53.
57. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Blucher; 2006.
58. Constanza MC, Afifi AA. Comparisons of Stopping Rules in Forward Stepwise Discriminant Analysis. *J Am Stat Assoc*. 1979;74(368):777-85.
59. Zelnick RS, Haas PA, Ajlouni M, Szilagyi E, Fox TA Jr. Results of abdominoperineal resections for failures after combination chemotherapy and radiation therapy for anal canal cancers. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(6):574-7.
60. Longo WE, Vernava AM III, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg*. 1994;220(1):40-9.
61. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(2):105-10.
62. Fabrini F. TCU: SUS fracassa no atendimento ao câncer. *O Globo*, Rio de Janeiro. 2011 out. 26; O País:14.

63. Christensen AF, Nielsen MB, Svendsen LB, Sci DM, Engelholm SA, Sci DM. Three dimensional anal endosonography may improve detection of recurrent anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(10):1527-32.
64. Koh DM, Juarsz AD, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brow G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol*. 2008;81(962):91-8.
65. Nagle D, Henry D, Iagaru A, Mastoris J, Chmielewski L, Rosenstock J. The utility of PET scanning in the management of squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S, Supl.):4152.
66. Wong CS, Tsang RW, Cummings BJ, Fyles AW, Couture J, Brierley JD, Pintilie M. Proliferation parameters in epidermoid carcinomas of the anal canal. *Radiother Oncol*. 2000;56(3):349-53.
67. Lima CA, Linhares E, Simões JH, Salomão AR, Dias JA. Análise retrospectiva do tratamento do câncer do ânus do Instituto Nacional do Câncer (1973-1982). *Rev. Bras. Cir*. 1990;80(5):285-9.
68. Olivatto LO. *Tratamento do carcinoma do canal anal com quimiorradioterapia ou radioterapia exclusiva* [dissertação]. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
69. Guimarães MAC, Valadão M, Castro L, Correa JHS. Resgate cirúrgico após quimiorradiação no carcinoma epidermoide anal: resultado dos 55 casos tratados no INCA. *Rev Col Bras Cir*. 2003;30(Supl.):199.

APÊNDICE

Tabela 1 - Demonstração das séries da literatura mais representativas de pacientes portadores de CEDA que não responderam ao tratamento conservador e foram submetidos a cirurgia de resgate, quanto a sua análise univariada e multivariada das variáveis demográficas, cTNM, pTNM, anatomopatológicas [grau de diferenciação do tumor (G) e IPNVL na peça cirúrgica] e tipo de radicalidade cirúrgica (R0/R1-2)

Autor	Ano	n	Idade	Sexo	T	N	G	PD/ RD	IPNVL	Cirurgia
Akibari et al. ⁴¹	2004	62	s	-	s	s*	ns	s*	ns	s*
Eeson et al. ³⁹	2011	51	ns	ns		ns		ns	-	s*
Ghouti et al. ³⁷	2005	36	-	-				ns	-	-
Mariani et al. ⁴³	2008	83	s	ns	s	s	ns	ns	-	s
Mullen et al. ³⁶	2007	31	ns	-	ns	s	ns	ns	-	ns
Nilsson et al. ³³	2002	35	s		s	s		s		s
Renehan et al. ³²	2005	73	-	-		-	-	-	-	s
Schiller et al. ⁴⁴	2007	40	-	s*	s*	-	-	-	s*	s*
Sunesen et al. ⁵⁰	2009	49	s	-	-	-	-	-	-	s
Estudo atual.	2012	111	ns	ns	ns	s**^a	ns	ns	s*	s*

s: significância estatística observada na análise univariada. s*: significância estatística observada na análise multivariada.

ns: não significância.

^a: significância estatística na análise multivariada em pN.

Tabela 2 - Demonstração das séries da literatura mais representativas de pacientes portadores de CEDA que não responderam ao tratamento conservador e foram submetidos à cirurgia de resgate, de acordo com o percentual de T3-4, mediana de seguimento e de sobrevivência em meses e sobrevivência estimada em cinco anos

Autor	Ano	n	T3-4 (%)	Mediana seguimento (meses)	Mediana sobrevivência (meses)	Sobrevivência 5 anos (%)
Akibari et al. ⁴¹	2004	62	33,8 ^a	24,2	34,1	33,0
Eeson et al. ³⁹	2011	51	55,0	34	22	29,0
Ellenhorn et al. ⁶¹	1994	38	-	47	41	44,0
Ghouti et al. ³⁷	2005	36	58,3	67	-	69,4
Mariani et al. ⁴³	2008	83	34,9	104	-	56,5
Mullen et al. ³⁶	2007	31	38,7	29	-	64,0
Nilsson et al. ³³	2002	35	37,1	33	33	52,0
Pocard et al. ³⁵	1998	21	62,0	40	35	33,0
Renehan et al. ³²	2005	73	^b	-	-	40,0
Schiller et al. ⁴⁴	2007	40	35,0	-	-	39,0
Smith et al. ³⁸	2001	22	27,2	19	-	13,0
Sunesen et al. ⁵⁰	2009	49	46,0	25,5	-	61,0
Zelnick et al. ⁵⁹	1992	9	-	20	-	24,0
Estudo atual.	2012	111	66,7	16	32	24,5

^a Variável com deficiência de dados: 46,7% dos casos não tinham cT.

^b Variável definida pelo autor: cT < 4 cm e cTt ≥ 4 cm.