



**Luis Otávio Olivatto**

**TRATAMENTO DO CARCINOMA DO CANAL ANAL  
COM QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA  
EXCLUSIVA**

Luis Otávio Olivatto

**TRATAMENTO DO CARCINOMA DO CANAL  
ANAL COM QUIMIORRADIOTERAPIA OU  
RADIOTERAPIA EXCLUSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação do Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre em  
Oncologia

Orientador: Carlos Gil Moreira Ferreira

## FICHA CATALOGRÁFICA

OLIVATTO, Luis Otávio

Tratamento do Carcinoma do Canal Anal com Quimiorradioterapia ou Radioterapia Exclusiva/Luis Otávio Olivatto; orientação Prof. Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira. Rio de Janeiro, 2007.

127f.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer - Coordenação de Pesquisa

1. Carcinoma do Canal Anal.
2. Quimiorradioterapia.
3. Radioterapia exclusiva.

Dedico este trabalho a minha esposa Rosane e aos filhos Israel e Rebecca pelo carinho, paciência, compreensão e ajuda.

# AGRADECIMENTOS

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS por ter-me capacitado à realização deste trabalho, sustentando-me nos momentos de cansaço e fraqueza. Aos irmãos da Igreja Cristã Maranata que pela fé, oraram por mim.

Ao meu orientador Dr. Carlos Gil pelo incentivo, profissionalismo e vocação em formar pessoas. À sua ajuda e orientação na elaboração desta tese de mestrado.

Ao Dr. Marcelo Barcinski pela sensibilidade e entendimento das minhas limitações físicas na execução desta tese de mestrado

A Dra. Vânia Maria Cabral agradeço pela idealização do protocolo de tratamento do carcinoma anal no INCA e trabalho despendido no tratamento dos pacientes.

Ao Dr. Carlo Manoel Araújo pela ajuda e apoio na intermediação com os médicos residentes para o levantamento dos dados deste projeto.

Aos Drs. Erik Santarém, Arthur Accioli, Marcos Bezerra Junior, Ana Faccizoli, que contribuíram na confecção das fichas clínicas e levantamento dos dados.

Aos Drs. José Humberto Simões e Leonaldson de Castro pela contribuição no recrutamento e tratamento dos pacientes que participaram do protocolo de quimiorradioterapia do câncer anal.

À Isabelle Small pela ajuda e apoio na análise estatística dos dados deste trabalho.

À Analice Rossi, funcionária do Serviço de análise e informação a pesquisa, que foi incansável na busca dos blocos histopatológico e do *status* de sobrevida dos pacientes.

# RESUMO

## RESUMO

Olivatto, Luis Otávio, **Tratamento do Carcinoma Localizado de Canal Anal com Quimiorradioterapia (QT/RXT) e Radioterapia (RXT) Exclusiva**. Orientador: Carlos Gil Moreira Ferreira. Rio de Janeiro: Pós-Graduação em Oncologia/INCA, 2007. Dissertação (Mestrado em Oncologia).

O melhor esquema de quimioterapia (QT) no tratamento do carcinoma anal ainda permanece indeterminado. O esquema quimioterápico aceito como padrão é a combinação de mitomicina-C com a infusão venosa contínua (CIVI) de 5-FU. Resultados preliminares de estudo de Fase III randomizado têm confirmado sua equivalência das taxas de resposta clínica e de cura quando comparada à taxas obtidas com a combinação de cisplatina e 5-FU. Atualmente, três estudos clínicos prospectivos e randomizados em desenvolvimento estão utilizando a combinação de CP como comparação para esclarecer esta questão. Entretanto, a utilização de quimiorradioterapia na população idosa ( $\geq 70$  anos) nem sempre é possível, levando estes pacientes à radioterapia exclusiva com objetivo de preservação esfinteriana.

Entre o período de 1987 e 2000, um total de 179 pacientes com carcinoma localizado de canal anal foi tratado no Instituto Nacional de Câncer (INCA) com QT/RXT. As combinações quimioterápicas utilizadas foram CP (100 mg/m<sup>2</sup> dia1 e dia 28) com 5-FU (750-1000 mg/m<sup>2</sup> CIVI no dia1 a dia 5 e no dia 28 ao dia 32) ou MMC (10 mg/m<sup>2</sup> dia 1) com 5-FU (mesmo esquema de administração) seguido concomitantemente de RXT (4140 a 4500 cGy). Durante o mesmo período, um grupo de pacientes idosos ( $\geq 70$  anos) foi tratado com RXT exclusiva (4140 a 4500 cGy) principalmente por não terem condições clínicas para receber QT. Os pacientes com doença persistente no sítio primário e com linfonodos clinicamente comprometidos receberam dose adicional de reforço de 10 Gy a 14,4 Gy, após um descanso das irradiações de 2 semanas. Noventa por cento dos pacientes do grupo da CP (80/86), oitenta e dois por cento do pacientes da MMC (75/93) e oitenta e oito por cento dos pacientes da RXT exclusiva (30/34) eram mulheres. A idade mediana foi de 58 anos (35-77), 55 anos (31-75) e 76 anos (70-87) para os pacientes da CP, MMC e RXT exclusiva, respectivamente. Pelos critérios de estadiamento da UICC de 1987, o número das categorias TX/1/2/3/4 dos pacientes da CP foram de 3/3/33/18/29, 5/3/27/26/30 para os pacientes da MMC e 1/0/15/11/7 para os

pacientes da RXT. O número e a porcentagem para a categoria de linfadenopatias N1/2/3 foram para CP, MMC e RXT, 1/16/11 (32,6%), 2/23/11 (39,6%) e 0/3/8 (32,3%), respectivamente.

As taxas de respostas completas clínica foram semelhantes para ambos os grupos de QT/RXT (CP=72,1% e MMC=71,4%) e inferior para o grupo de RXT exclusiva (53%). Somente o sexo masculino teve um impacto negativo na predição de resposta completa ( $p = 0,01$ ) à quimiorradiação.

O seguimento mediano para a QT/RXT foi de 83 meses e para a RXT exclusiva 60 meses (variação 3-179 meses). As taxas de sobrevida atuarial livre de doença (SLD) e global (SG) em 10 anos foram para a CP 49% e 54%, e para a MMC 53% e 52%, respectivamente ( $p = 0,32$  e  $p = 0,92$ ). As taxas de sobrevida livre de colostomia foram para a CP = 73% e MMC = 65% ( $p=0,16$ ). As taxas de SLD e SG em 5 anos foram inferiores para idosos tratados com RXT exclusiva (37% e 43%, respectivamente). Entretanto, nos estadios iniciais da doença, os idosos alcançaram taxas de sobrevida equivalentes (SLD = 59% e SG=55%) as séries publicadas na literatura.

A análise multivariada evidenciou no grupo da QT/RXT que, o sexo masculino ( $p=0,042$ ) e o estadio da doença T3/T4 ( $p<0,0001$ ) alcançaram significância estatística para a sobrevida livre de doença. Os estadios da doença T3/T4 ( $p=0,039$ ) e N+ ( $p=0,039$ ), permaneceram independentemente significantes para a sobrevida global.

Após o seguimento dos pacientes por um longo período de tempo, se confirmou os bons resultados com a QT/RXT baseada em CP, a qual parece oferecer equivalência de resultados a QT/RXT baseada em MMC. A RXT exclusiva utilizada em pacientes idosos é potencialmente curativa nos estadios iniciais da doença.

# ABSTRACT

## ABSTRACT

Olivatto, Luis Otávio. **Localized Anal Canal Carcinoma treated by Chemoradiotherapy (CRT) or Radiotherapy (RT) Alone.** Thesis Adviser: Carlos Gil Moreira Ferreira. Rio de Janeiro: Pós Graduação em Oncologia/INCA, 2007. Thesis (Master in Oncology).

The optimal chemotherapy (CT) regimen for anal carcinoma remains undetermined. Mitomycin - C (MMC) with continuous venous infusion (CIVI) of 5-FU is still accepted as standard chemotherapy regime and it has been confirmed by preliminary results of recent randomized phase III trial, yielding equivalent response and cure rates to the Cisplatinum (CP) and 5-FU combination. Three prospective randomized clinical trials are currently using CP combinations for comparison to define this matter. However, CRT is not always appropriated to be used in the elderly population ( $\geq 70$  years), driving these patients to be treated by radiotherapy alone.

From 1987 to 2000, 179 patients with localized anal carcinoma were treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) with CRT using CP (100 mg/m<sup>2</sup> day1 and day28) plus 5-FU (750-1000 mg/m<sup>2</sup> CIVI day1 to day5 and day28 to day32) or MMC (10 mg/m<sup>2</sup> day1) plus 5-FU at same schedule, followed by concomitant RT (4140 to 4500 cGy). During the same period, a group of thirty-four aged patients were treated with RT alone (same dose above) mainly because they were not fit to receive chemotherapy. Additional RT (10.0 to 14.4 Gy) was given to patients with persistent disease at primary site and clinically involved nodal regions received after a two-week radiation break. Ninety percent (80/86) of CP patients, 82% (75/93) of MMC patients and 88% (30/34) of RT alone patients were female. Median age was 58 years (35-77), 55 years (31-75) and 76 years (70 -87) for CP, MMC and RT alone patients, respectively. By UICC criteria of 1987, the number of TX/1/2/3/4 patients was 3/3/33/18/29 for CP patients, 5/3/27/26/30 for MMC patients and 1/0/15/11/7 for RT. The number of N1/2/3 and the percentage of lymphadenopathy for CP, MMC and RT were 1/16/11 (32,6%), 2/23/11 (39,6%) and 0/3/8 (32,3%), respectively.

Complete response rate were similar in both CRT groups (CP = 72.1% and MMC = 71.4%) and inferior in RT alone group (53%). Only male gender had a negative effect on clinical complete response ( $p = 0.01$ ) to chemoradiation. Median follow-up for

CRT was 83 months and for RT alone 60 months (range 3-179). The actuarial 10-year overall (OS) and disease-free survival (DFS) rates for CP were 54% and 49% and for MMC 52% and 53% respectively. ( $p = 0.32$  and  $p = 0.92$ ). Colostomy-free survival (CFS) rates for CP and MMC were 73% and 65%, respectively ( $p=0.16$ ). RT alone in aged patients had inferior actuarial 5-year OS and DFS rates (43% and 37%, respectively). However, in the early stages of disease acceptable survival rates were reached (DFS = 59% and OS=55%).

After multivariate analysis, male gender ( $p=0,042$ ) and advanced T3/T4 disease ( $p<0.0001$ ) were statistically significant for worse disease free survival. T3/T4 disease ( $P=0.039$ ), and N+ disease ( $p=0.039$ ), remained independently significant for overall survival.

Long-term follow-up confirms the good results of chemoradiation with CP/5-FU and seems to offer equivalent results with MMC/5-FU combination. RT alone is potentially curative in the elderly patients with early stage of diseases.

# SUMÁRIO

## Sumário

<b>1.</b>	<b>Introdução</b>	<b>27</b>
<b>2.</b>	<b>Aspectos gerais do carcinoma do canal anal</b>	<b>30</b>
2.1	Aspecto anátomo-patológicos do canal anal	30
2.2	Epidemiologia e etiologia	33
2.3	Estadiamento e Avaliação Diagnóstica	39
2.4	Fatores de Prognóstico	42
2.5	Tratamento cirúrgico do Câncer do Canal Anal	44
2.6	Radioterapia como modalidade única de tratamento	46
2.7	Quimiorradioterapia	51
2.8	Tratamento da doença persistente ou recidivada	66
2.9	Situações Especiais	67
<b>3.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>72</b>
3.1	Objetivo Primário	72
3.2	Objetivo Secundário	72
<b>4.</b>	<b>Material e Métodos</b>	<b>74</b>
4.1	Quimioterapia baseada em <i>Mitomomicina-C</i> ou <i>Cisplatina</i> concomitante com <i>radioterapia</i> no tratamento de pacientes com carcinoma do canal anal	74
4.1.1	Paciente	74
4.1.2	Avaliação Clínica e Estadiamento	74
4.1.3	Regimes Quimioterápicos	75
4.1.4	Seguimento e Estatística	76
4.2	Radioterapia como modalidade única de tratamento no carcinoma de canal anal em idosos	77

4.2.1	Seleção de Pacientes	77
4.2.2	Avaliação Pré-tratamento	78
4.2.3	Técnicas de Radioterapia	78
4.2.4	Seguimento e análise estatística	79
<b>5.</b>	<b>Resultados</b>	<b>82</b>
5.1	Quimioterapia baseada em <i>Mitomomicina-C</i> ou <i>Cisplatina</i> concomitante com <i>radioterapia</i> no tratamento de pacientes com carcinoma do canal anal	82
5.1.1	Pacientes	82
5.1.2	Duração do tratamento	83
5.1.3	Resposta a quimiorradioterapia e falha locoregional	85
5.1.4	Taxas de colostomia	86
5.1.5	Sobrevida e fatores prognósticos	87
5.1.6	Toxicidades	90
5.2	Radioterapia como modalidade única de tratamento no carcinoma de canal anal em idosos	91
5.2.1	Características dos pacientes	91
5.2.2	Tratamento radioterápico	92
5.2.3	Resposta à radioterapia e falha locoregional	93
5.2.4	Sobrevida	94
5.2.5	Morbidade	97
5.2.5.1	Toxicidade aguda	97
5.2.5.2	Toxicidade tardia	97
5.2.5.3	Ocorrência de um Segundo tumor primário	97
<b>6.</b>	<b>Discussão</b>	<b>100</b>

<b>7.</b>	<b>Conclusão</b>	<b>110</b>
<b>8.</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>112</b>
<b>9.</b>	<b>Anexo</b>	<b>126</b>

# ILUSTRAÇÕES

## Listra de Ilustrações

Figura 1	Anatomia do anus	32
Figura 2	Sobrevida livre de colostomia para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em cisplatina e quimiorradioterapia baseada em Mitomicina-C	87
Figura 3	Sobrevida global para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em cisplatina e quimiorradioterapia baseada em Mitomicina-C	88
Figura 4	Sobrevida livre de doença para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em cisplatina e ou quimiorradioterapia baseada em Mitomicina-C	88
Figura 5	Sobrevida livre de doença para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva	95
Figura 6	Sobrevida Global para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva	95
Figura 7	Sobrevida Específica para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva	96

# TABELAS

## Lista de Tabelas

Tabela 1A	AJCC câncer anal/Estadiamento TNM.	41
Tabela 1B	AJCC câncer anal/Agrupamento por Estadio.	41
Tabela 2	Resultados com Cirurgia Radical no Carcinoma de Canal Anal.	44
Tabela 3	Taxa de sobrevida em 5 anos com excisão local e RAP de acordo com tamanho tumoral.	45
Tabela 4	Resultados com Radioterapia Exclusiva em séries retrospectivas.	50
Tabela 5	Resultados das séries publicadas com quimiorradioterapia baseada em 5-FU + MMC no tratamento do carcinoma de canal anal.	53
Tabela 6	Resultados das séries retrospectivas publicadas com quimiorradioterapia com cisplatina no tratamento do carcinoma de canal anal.	53
Tabela 7	Resultados com quimioterapia de indução.	56
Tabela 8	Estudos Clínicos em Desenvolvimento no Carcinoma de Canal Anal	65
Tabela 9	Comparabilidade de grupos de tratamento.	83
Tabela 10	Tratamentos administrados em ambos os grupos.	84
Tabela 11	Sítios de falha a distância.	86
Tabela 12	Associação dos Fatores de Risco com a Sobrevida livre de doença e livre de colostomia e Sobrevida Global – Análise Univariada.	89
Tabela 13	Associação dos Fatores de Risco com a Sobrevida livre de doença e Sobrevida Global - Análise Multivariada.	90
Tabela 14	Toxicidade aguda – Nível $\geq 2$ (CTC – 3,0).	90
Tabela 15	Características demográficas, histológicas e de estadiamento dos pacientes.	92
Tabela 16	Características dos pacientes submetidos à radioterapia	93

Tabela 17	Fatores de Riscos associados à Sobrevida Livre de Doença, Sobrevida Global e Específica.	96
Tabela 18	Toxicidade aguda – Nível $\geq 2$ (CTC – 3,0) - Radioterapia exclusiva.	97
Tabela 19	Resultados da sobrevida dos pacientes tratados com 5-FU+MMC+RXT em estudos retrospectivo e randomizados.	101
Tabela 20	Tempo para ocorrência de falha locoregional em pacientes com tumores T3/T4.	104

# SIGLAS E SÍMBOLOS

## Lista de Siglas e Símbolos

ACT – Anal Cancer Trial Working Party  
AIDS – síndrome da imunodeficiência adquirida  
AIN - neoplasia intra-epitelial anal  
AISL - lesão escamosa intra-epitelial anal  
AP – antero-posterior  
AP-PA – antero-posterior e pósterio-anterior  
ASCO – American Society of Clínicl Oncology  
CDC – centro para controle de doença  
CFS – colostomy free survival  
CI – confidence interval  
CP – cisplatina  
CT – chemotherapy  
DFS – disease-free survival  
DPD - dihidropirimidina dehidrogenase  
DST – doenças sexualmente transmissíveis  
EB - irradiação externa  
EBRT – radioterapia com feixes externos  
ECOG - Grupo de Estudo de Oncologia do Leste  
EORTC – Organização Européia para Pesquisa no Tratamento do Câncer  
FFCD - Fondation Française de Cancérologie Digestive  
Fig – figura  
cGy - centigrays  
GY - grays  
HAART - terapia antiviral altamente ativa  
HIV – vírus da imunodeficiência humana  
HPV – papiloma vírus humano  
hrHPV – papiloma vírus humano de alto risco  
HR – hazard ratio  
HSIL - lesão escamosa intra-epitelial de alto grau  
I - intersticial  
INCA – Instituto Nacional de Câncer  
INTERGROUP= United States Gastrointestinal Intergroup  
LSIL - lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau

MDACC – M.D. Anderson Cancer Center  
mg – miligrama  
MMC – mitomicina –C  
MV = mev  
N+ - linfonodos positivos  
Nº - número  
NR – não relatado  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OS – overall survival  
p – nível de significância estatística  
Pac - pacientes  
PET - positron emission tomography  
Prog - progressão  
Pts - patients  
QT – quimioterapia  
QT/RXT - quimiorradioterapia  
RAP – ressecção abdômino perineal  
RC – resposta completa  
RNM – ressonância nuclear magnética  
RP – resposta parcial  
RR – risco relativo  
RT – radiotherapy  
RTOG - Grupo de Radioterapia e Oncologia Americano  
RXT - radioterapia  
SG – sobrevida global  
SGE – sobrevida global específica  
SLC – sobrevida livre de colostomia  
SLD – sobrevida livre de doença  
temp - temporária  
TC – tomografia computadorizada  
UKCCCR - Comitê Coordenador de Pesquisa em Câncer do Reino Unido  
US – ultrassonografia  
< - menor

$\leq$  - menor ou igual

$\geq$  - maior ou igual

$>$  - maior

5-FU - 5-fluorouracil

# INTRODUÇÃO

## 1. Introdução

O canal anal é um conduto tubular de estrutura mio epitelial situado adjacente à ampola retal cuja principal função é prover o mecanismo de continência retal (SHAFIK, 1987).

Estudos epidemiológicos e de biologia molecular sugerem que a infecção pelo papiloma vírus humano, transmitida sexualmente, seja um agente etiológico importante no desenvolvimento do câncer do canal anal (CLARK e col., 2004).

O câncer de canal anal é uma doença incomum correspondendo somente a 4% de todos os cânceres do trato gastrointestinal inferior e com predominância em mulheres (1,5 a 5 vezes). O aumento da incidência no homem jovem, especialmente na população homossexual masculina, representa uma preocupação em particular. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosa (75%) seguido do adenocarcinoma (20%), melanoma e sarcomas (KLAS e col., 1999).

Outrora tratado com ressecções mutiladoras e necessidade de colostomia permanente, o câncer de canal anal é hoje um câncer curável com alta probabilidade da preservação do órgão através da abordagem multidisciplinar com quimiorradioterapia. A RAP ficou reservada para a doença residual ou recidivada.

Os esquemas quimioterápicos reconhecidos como eficazes são os que combinam 5-fluorouracil (5-FU) com a Mitomicina-C (MMC) ou o 5-FU com a Cisplatina (CP). Os resultados de três estudos prospectivos randomizados (cerca de 1000 pacientes recrutados) comprovaram a superioridade da combinação de quimiorradioterapia sobre a radioterapia exclusiva e a importância da MMC no esquema de quimioterapia (BARTELINK e col., 1997; FLAM e col., 1996; UKCCCR, 1996). A quimiorradioterapia (QT/RXT) reduz a falha local, diminui a probabilidade de recidiva e colostomia. Entretanto, a sobrevivência global em 3 anos não foi estatisticamente significativa entre as duas modalidades de tratamento. Isto sugere que muitos pacientes cujos tumores não foram erradicados totalmente, principalmente no grupo de radioterapia empregada como tratamento único, poderiam ser curados com a RAP como resgate. A avaliação dos graus das toxicidades agudas e tardias ocorrida nos grupos de pacientes que receberam MMC identificou a necessidade de se testar outro agente quimioterápico menos tóxico.

A CP tem reconhecida superioridade como radiosensibilizante é considerada mais efetiva do que a MMC no tratamento de carcinomas de histologia escamosa de outras localizações, além de ser ativa no câncer anal metastático. Entretanto, resultados preliminares de estudo clínico randomizado de fase III desenvolvido pelo Grupo de Radioterapia e Oncologia Americano (Intergroup RTOG 9811) demonstraram a equivalência da quimiorradioterapia baseada em MMC e CP. A conclusão final dos investigadores foi que a combinação 5-FU+MMC concomitante com radioterapia permanece como tratamento convencional para os pacientes com câncer de canal anal (AJANI e col., 2006).

Este projeto analisou a experiência de um centro único de referência no tratamento primário do carcinoma de canal anal. Duas abordagens terapêuticas são enfocadas de maneira retrospectiva, isto é, a quimiorradioterapia ou a radioterapia exclusiva. Embora avaliadas em vários outros estudos, ainda existem pontos controversos em relação a essas duas modalidades. Por se tratarem de duas populações distintas, as mesmas foram abordadas separadamente. Nesse sentido, material e métodos, resultados e discussão serão apresentados separadamente para cada população. Ao final, os resultados obtidos nas duas populações são analisados conjuntamente na conclusão de acordo com os objetivos preestabelecidos. Pontos em comum são realçados e as perspectivas analisadas

Dados dos prontuários de 213 pacientes portadores de carcinoma de canal anal tratados no INCA durante o período de 1987 até 2000 foram analisados. A quimiorradioterapia foi empregada em 93 pacientes com a combinação 5-FU+MMC concomitante com RXT e em 86 pacientes com a combinação 5-FU+CP concomitante com RXT. A radioterapia como tratamento único foi empregada em 34 pacientes com idade avançada e considerados não aptos a receber quimioterapia. Os estudos avaliaram a eficácia de ambas as combinações quimioterápicas concomitante com a radioterapia tão bem como a radioterapia como tratamento único. A avaliação das taxas de sobrevida livre de doença e global foi o objetivo principal seguido secundariamente, da análise dos fatores de prognósticos.

Este estudo retrospectivo de tratamento do carcinoma do canal anal com quimiorradioterapia ou radioterapia exclusiva foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA no dia 27/09/2004

# ASPECTOS GERAIS DO CARCINOMA DE CANAL ANAL

## **2. Aspectos gerais do carcinoma de canal anal**

### **2.1. Aspecto anátomo-patológicos do canal anal**

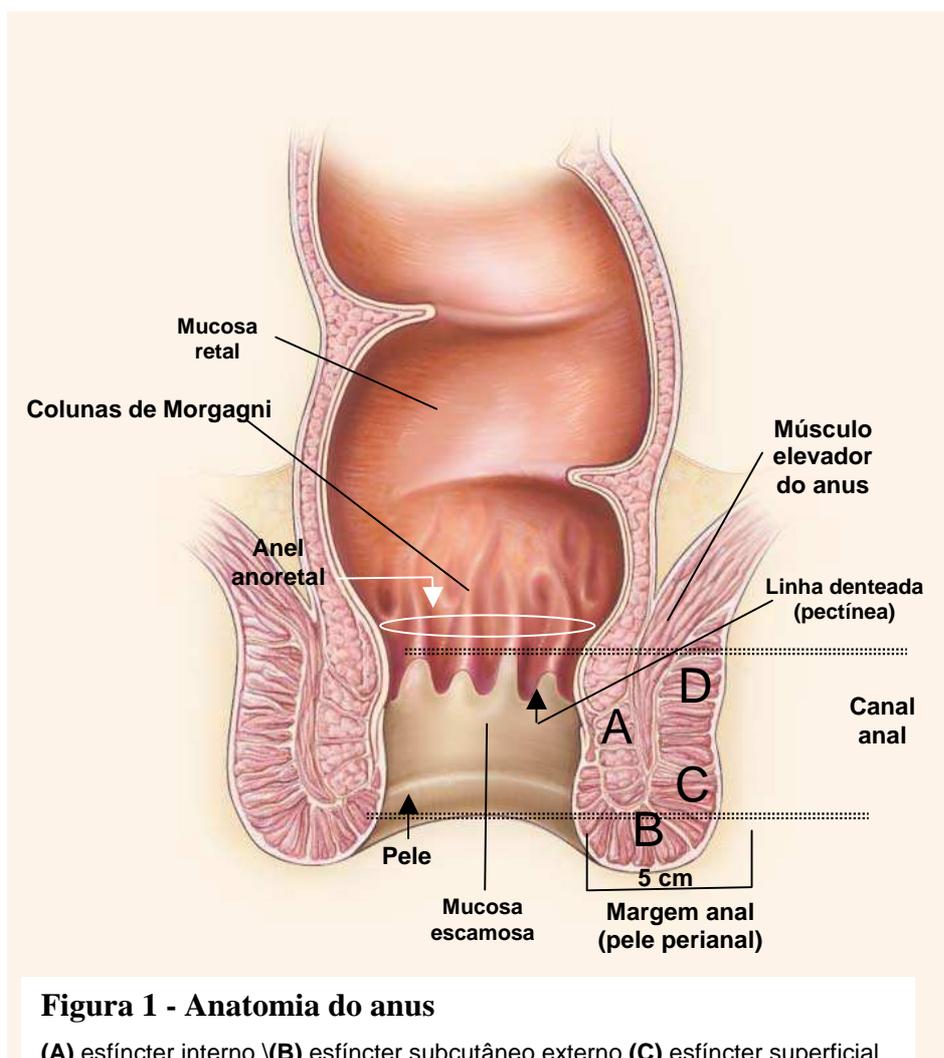
O canal anal situa-se numa região de transição distal entre o ectoderma e endoderma embrionário. Apresenta 3 a 4 cm de comprimento permanecendo colabado a maior parte do tempo, graças à ação de sua musculatura. O limite proximal é ao nível dos bordos superiores dos músculos esfínterianos anais internos, externos e o músculo pubo-retal (facilmente identificado pelo toque retal). Esta composição muscular tríplice forma o anel ano-retal. O limite distal (margem anal) é o nível mais inferior do canal onde às paredes estão em contato no seu estado normal de repouso. O anus é a abertura distal externa do trato intestinal e é referido algumas vezes como margem anal (Figura 1). Ao redor da margem anal encontra-se num raio de 5 cm a pele perianal (GORDON, 2001; WENDELL-SMITH, 2000).

Histologicamente, a maior parte do canal anal é coberta por mucosa escamosa, que está presente entre a margem anal e a linha denteada (pectínea). A pele perianal é formada por epitélio escamoso com folículos pilosos e numerosas glândulas apócrinas. Este epitélio torna-se enrugado e pigmentado próximo a margem anal. Na margem anal há a mistura com a mucosa pálida do canal distal, mucosa esta, coberta com epitélio escamoso modificado sem o apêndice epidérmico. É fundamental a distinção entre o epitélio tegumentar da margem anal e o epitélio escamoso do canal anal. Os tumores da margem anal e pele perianal são abordados semelhantemente as lesões pele, ou seja, com excisão local alargada (taxa de sobrevivência de 80% em 5 anos) (CLARK e col., 2004). Os cânceres do canal anal são tratados com a associação de quimioterapia e radioterapia.

A medida que ascendemos pelo canal (logo abaixo da linha pectínea) o epitélio vai gradualmente se transformando no chamado epitélio transicional, que incorpora características do epitélio escamoso, urotelial e retal. O referencial anatômico visível é a parte inferior das válvulas anais. A coloração vermelha violácea da zona transicional se estende proximalmente 1 a 2 cm, fusionando-se

com a mucosa glandular rosada do reto. Os tumores que surgem dentro do canal distal e linha pectínea são frequentemente carcinomas de células escamosas queratinizados, enquanto aqueles que aparecem na mucosa transicional acima da linha pectínea são frequentemente não queratinizados. Os dois subtipos não queratinizados que outrora eram referidos como cloacogênico ou de células transicionais, são atualmente reconhecidos como variantes do carcinoma de células escamosas (FENGER, 1988; FENGER e col., 2000a). O comportamento clínico e prognóstico dos tumores queratinizado e não queratinizados do canal anal são semelhantes.

A Organização Mundial de Saúde recomenda em sua classificação atual para o câncer do canal anal, utiliza o termo único de Carcinoma de células escamosas (FENGER D e col., 2000b). Os subtipos descritos previamente como basalóide (cloacogênico), queratinizado de grandes células e não queratinizado refletem pouca reprodutibilidade entre os patologistas (FENGER e col., 2000b). A mistura de aspectos histopatológicos encontrado na maioria dos tumores e, as pequenas amostragens de tecido tumoral através de biópsias, dificultam ainda mais subclassificações. Esta recomendação também espelha, embora por diferentes razões, uma prática comum em estudos clínico de se agrupar os subtipos histológicos como cânceres “epidermóides” devido suas semelhanças quanto a historia natural e resposta clínica ao tratamento. Os subtipos adenocarcinoma, carcinomas de células escamosas com o micro cistos mucosos e o carcinoma de pequenas células (anaplásico) são classificados separadamente.



**Figura 1 - Anatomia do anus**

(A) esfíncter interno (B) esfíncter subcutâneo externo (C) esfíncter superficial externo. (D) esfíncter externo profundo e músculo pubo retal.

As veias do canal anal comunicam-se com o sistema venoso sistêmico e portal. Os plexos venosos da mucosa e músculos da parede anal se anastomosam ao redor da margem anal e canal distal. O plexo distal se comunica com o sistema venoso sistêmico através das veias pudenda interna e ilíaca interna. Os plexos do canal proximal drenam principalmente para o sistema portal via veia mesentérica inferior.

Os linfáticos da região anal fluem de 3 sistemas linfonodais. Os linfáticos da pele perianal e canal distal (em direção a linha pectínea) drenam principalmente para os linfonodos superficiais inguinais com algumas comunicações incomuns para os linfonodos femorais e ilíacos externo. Os linfáticos ao nível da linha pectínea e acima fluem juntamente com os do reto distal para os linfonodos pudendo interno,

hipogástrico e obturador do sistema íliaco interno. A drenagem do canal proximal é para o linfonodos periretais e hemorroidários superiores do sistema mesentério inferior. Númerosas conexões linfáticas existem entre os vários níveis do canal anal.

## **2.2 – Epidemiologia e etiologia.**

### **2.2.1 – Incidência**

O câncer do canal anal é três a quatro vezes mais freqüentes do que o câncer da pele perianal (margem anal). A taxa de incidência e os tipos histológicos do câncer anal variam consideravelmente com a situação geográfica. Na América do Norte, do Sul e Europa Ocidental cerca de 80% são carcinomas de células escamosas (CEC). No Japão, ao contrario, somente 20% dos casos são CEC e o restante de histologia adenocarcinomatosa.

O programa de revisão dos resultados finais de vigilância epidemiológica (SEER) entre os anos 1973 e 2000 demonstra claramente que a incidência do carcinoma anal continua aumentando em homens e mulheres (10 para 20 por milhão), independente da raça. (JOHNSON e col., 2004).

Uma nítida tendência é vista na população mais idosa (> 65 anos), que apresenta um risco maior nas mulheres (5,11/100,000) comparado aos homens (3,73/100,000). Já a incidência anual na população heterossexual é de 1/100,000 comparado a 35/100,000 na população homossexual, especialmente em homens que praticam do coito anal receptivo (CLARK e col., 2004). Esta incidência foi dobrada nos soros positivo para HIV se comparada com os soros negativos (GOEDERT e col., 1998; MELBYE e col., 1994).

Quando se compara as diferenças raciais e do comportamento sexual, significativa disparidade é aparente no período de 1994 e 2000, Há uma incidência muito mais alta do câncer anal no homem de raça negra. O Centro para Controle de Doença (CDC) dos EUA relatou que 50% de todos os casos de HIV no ano de 2003 foram em homens negros. Em todo o país, homens negros concorrem com 103,8/100,000 casos com diagnostico de AIDS, contrastando com 12,8/100,000

casos dos homens caucasianos Não está claro se isto representa a diferença da taxa de pobreza existente entre a população afro-americana e a caucasiana (exemplo – falta de educação sobre as doenças sexualmente transmitidas) ou a incapacidade de obtenção de cuidados de saúde adequados (ENG, 2006).

### **2.2.2 – Etiologia**

O desenvolvimento do carcinoma anal é multifatorial. Os fatores de riscos de particular importância são: os agentes sexualmente transmissíveis como o HPV, atividade sexual (múltiplos parceiros sexuais (>10) e coito anal antes dos 30 anos de idade), estados de imunossupressão, história de câncer da cérvix uterina, vulvar e vaginal e tabagismo. Outros fatores de evidência moderada são as condições benignas anais, infecção pelo HIV e uso prolongado de corticosteróides (ENG, 2006; RYAN e col., 2000).

#### **2.2.2.1 - Atividade Sexual**

Os estudos de caso-controle sugerem que história de parceiros sexuais múltiplos em relações hétero e homossexuais ou coito anal sem preservativos em homens e mulheres, são predictivos do aumento do risco de neoplasia intra-epitelial anal (AIN) e câncer anal invasivo. Tais comportamentos e práticas sexuais aumentam a oportunidade de transmissão do HPV de alto risco (hrHPV) (DALING e col., 1982; FRISCH, 2002). O aumento duplicado do risco do câncer em homens solteiros nos estudos de registro de base sugeriu primeiramente que o comportamento sexual poderia afetar o risco do câncer anal. Foi assumido que nesta condição de solteiro estava incluída uma grande proporção de homossexuais (PETERS e col., 1983). Estudos posteriores direcionados a este grupo de pacientes confirmaram este risco aumentado, supostamente relacionado com a prática do coito anal (MELBYE e col., 1994; RABKIN e col., 1994).

Frish e cols projetaram um estudo de caso controle comparando 417 pacientes com câncer anal com 534 pacientes com adenocarcinoma de reto e 554 controles normais (FRISCH e col., 1997). A análise multivariada demonstrou risco

relativo mais alto para câncer anal em mulheres com mais de 10 parceiros sexuais e com história de verrugas anais, genitais, gonorréia e neoplasia cervical. O risco também foi elevado em mulheres testadas para infecção com HIV e naquelas cujos parceiros sexuais tinham história de doenças sexualmente transmitidas (DST). Entre os homens heterossexuais a análise multivariada revelou risco significativamente elevado para câncer anal associada com 10 ou mais parceiras sexuais ou história de verruga anal, sífilis e hepatite.

O fortalecimento da associação entre atividade sexual e desenvolvimento do câncer anal foi demonstrado pela estreita ligação existente nas mulheres entre o câncer vaginal, vulvar, colo uterino e câncer anal (FRISCH e col., 1994). Dados do Registro de Câncer Dinamarquês demonstrou que a probabilidade de desenvolver câncer anal após receber o diagnóstico de câncer do colo uterino ou neoplasia cervical intra-epitelial é de 3 a 5 vezes mais alto do que a probabilidade de câncer de estômago ou colônico (MELBYE e col., 1991).

#### **2.2.2.2 - Papiloma Vírus Humano**

Os humanos são os únicos reservatórios conhecidos para a infecção do HPV nos tecidos cutâneos e mucosos. A infecção por HPV é a doença sexualmente transmitida (STD) mais comumente diagnosticada e confere pelo menos uma ligação entre STD e câncer anal. Estima-se que 20 milhões de indivíduos atualmente são diagnosticados com HPV. Um dado alarmante é que 50% dos indivíduos sexualmente ativos irão contrair o HPV em algum ponto de suas vidas (ENG, 2006). A revisão dos dados do SEER no período de 1994 a 2000 demonstra que a infecção por HPV continua elevando-se em homens e mulheres, 160% e 78%, respectivamente (DALING e col., 2004). Ao redor do mundo a prevalência do HPV em câncer anal é de 88%.

A diferença entre a infecção por HPV e outras DST é que frequentemente os pacientes não sabem que estão infectados. A maioria das infecções do HPV na mucosa é latente e somente pode ser detectada através de testes do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral. A evidência sub-clínica e clínica pode se apresentar como verrugas únicas ou múltiplas e podem somente ser apreciadas sob lente de aumento

após a aplicação de ácido acético a 5%. A maioria das infecções é auto-limitada e se resolve dentro de 2 anos. A persistência da infecção pode resultar em malignidade anogenital.

Em processo idêntico a neoplasia intra-epitelial cervical, o HPV é o agente etiológico responsável pela neoplasia anal intra-epitelial (AIN) ou lesão escamosa intraepitelial anal (ASIL). As lesões intraepiteliais podem progredir de baixo grau (LSIL) para alto grau (HSIL) ou mesmo, para o câncer invasivo. O DNA do HPV tem sido isolado em 46% a 100% dos carcinomas de células escamosas *in situ* e invasivo do anus (BJORGE e col., 2002; DALING e col., 2004; TILSTON, 1997). Há atualmente cerca de 100 diferentes espécies do HPV identificadas e acima de 40 espécies podem afetar as áreas cervical uterina, anorretal, peniana e vulvo-vaginal. Os subtipos do HPV são divididos em grupos de alto risco (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68) e de baixo ou nenhum risco (6,11,42-44) (FRANCO e col., 2005). Notoriamente, o subtipo 16 está associado ao alto risco de transformação maligna e responsável por 70% de todos os cânceres anais e, o subtipo 18, compreende menos de 10%. (DA COSTA e col., 2002). Para complicar ainda mais a questão, tem sido relatado a existência de múltiplas seqüências variantes das espécies HPV 16 e HPV 18 que também variam com a região geografia (ARIAS-PULIDO e col., 2005; SATHISH e col., 2005). O mecanismo viral oncogênico destes HPVs de alto risco (hrHPV) parece estar associado com a inibição do controle do ciclo celular (MCGLENNEN, 2000).

Três proteínas virais têm sido implicadas na progressão oncogênica: E2, E7 e E6. A proteína E2 permite que o genoma do HPV se ligue a cromatina celular do hospedeiro propiciando constante e estável replicação com a célula e, possivelmente, subvertendo o mecanismo celular de defesa (BOSCH e col., 2002; FLORES e col., 1997). A proteína E7 se liga diretamente à proteína supressora de tumor retinoblastoma, iniciando uma seqüência complexa de eventos que resultam na liberação do ciclo celular e imortalização celular (ZUR, 1999). Já a proteína E6 se liga ao p53, produzindo sua degradação e ubiquitinação. Desde que a função do p53 é em parte causar parada do ciclo celular e apoptose, num cenário de erros genéticos acumulados, a sua degradação resultaria num acúmulo maior de erros e transformação maligna (WERNESSE e col., 1990).

Em uma série de 386 pacientes, 86% dos pacientes identificados como portadores de câncer invasivo anal, foram encontrados hrHPVs em 90% das mulheres e em 63% dos homens. Cânceres escamoso surgindo no canal anal foram positivos para hrHPV em 92% comparado a 64% dos cânceres da pele perianal. Para explicação desta discrepância tem sido sugerida uma outra via, que não a mediada pelo HPV, pela a qual os cânceres escamosos da pele perianal se desenvolvem (FRISCH e col., 1999).

### 2.2.2.3 – Imunossupressão

Embora o HPV seja o agente causador do câncer anal, a imunossupressão provavelmente tenha um papel importante no tempo para progressão do câncer anal. A freqüência de câncer anal na presença de *infecção pelo HIV* provavelmente está aumentada, mas esta ligação se confunde pelo alto risco associado de transmissão sexual do HPV neste grupo de pacientes.

Embora alguns investigadores tenham identificado incidência dobrada de cânceres anais escamoso em homens homossexuais HIV positivo quando comparado com aqueles HIV negativos (GOEDERT e col., 1998), outros acharam pouco ou nenhuma diferença (FRISCH, 2002).

Não obstante se a imunossupressão é iatrogênica ou pelo HIV, o fato é que os pacientes afetados têm uma taxa aumentada de infecção anogenital por HPV. Além disto, há elevadas taxas de progressão do epitélio normal para ASIL, LSIL para HSIL, baixo *clearance* do HPV e taxas inferiores de regressão do epitélio anormal para normal (CRITCHLOW e col., 1995; PALEFSKY e col., 1998).

Sem o controle do coito anal receptivo e da infecção prévia ao HPV será difícil discernir o real papel do HIV na incidência do câncer anal. Entretanto, há a hipótese de que a efetividade da terapia antiviral altamente ativa (*HAART*), prolongue a sobrevivida nos pacientes infectados com o HIV e cause um aumento na incidência do carcinoma escamoso anal.

#### **2.2.2.4 - Imunossupressão crônica não devida ao HIV**

A imunossupressão crônica realizada nos transplante de órgãos sólidos pode estar associada com o desenvolvimento de HSIL e carcinoma invasivo anal (PENN, 1993). Entre os pacientes que receberam transplante renal o risco de câncer anogenital pode estar aumentado até 100 vezes. Este risco tem sido associado com infecção persistente do HPV (ARENDS e col., 1997; PENN, 1986). Semelhantemente, o tratamento com corticosteróides para doença autoimune pode predispor a infecção por HPV e câncer anal invasivo (SILLMAN e col., 1991).

#### **2.2.2.5 – Habito de fumar-**

Estudos caso-controle demonstram que fumantes apresentam um risco estatisticamente significativo para o câncer anal, principalmente os fumantes ativos (DALING e col., 2004; HOLLY e col., 1989). Em uma série, o hábito de fumar estava associado com um significativo aumento do risco de câncer anal quando comparado o controle sem câncer anal (RR 1,9 para 20 maços-anos, RR 5,2 para 50 maços-anos) (HOLLY e col., 1989). O hábito de fumar está altamente associado com a neoplasia cervical e tem suposta atuação co-carcinogênica como mecanismo de ação (SOOD, 1991).

#### **2.2.2.6 - Condições Benignas anais**

As condições benignas como hemorróidas, fístulas e fissuras não parecem predispor ao câncer. Entretanto, as fissuras podem facilitar o acesso do hrHPV na camada basal das células epiteliais.

O risco de câncer do canal anal em portadores de doença inflamatória crônica intestinal foi descartado pelo estudo de coorte na população dinamarquesa. Em 2723 pacientes portadores de doença de Crohn e 6334 pacientes com colite ulcerativa, não se identificou qualquer aumento significativo no risco de câncer escamoso anal (seguimento de 10 anos) (FRISCH e col., 2000).

## 2.3 - Avaliação Diagnóstica e Estadiamento

### 2.3.1 – Avaliação diagnóstica

Sangramento retal (cor vermelho-claro durante a defecação) ocorre na metade dos pacientes com câncer anal. Dor ou sensação de massa retal está presente em 30% dos pacientes, enquanto 20% não apresentam sintomas relacionados ao tumor. Os tumores com diâmetros maiores, são propensos a interferirem com a função do esfíncter anal levando a incontinência fecal.

Na história do paciente, anotações devem ser feitas quando ao comportamento sexual para identificação de fatores de riscos (verrugas genitais, neoplasia cervical etc.).

Ao exame clínico, o toque retal caracteriza a extensão do tumor primário dentro do reto, períneo e fossa ísquio-anal. Este exame digital também permite avaliar a fixação ou não do tumor primário às estruturas circunvizinhas como próstata, vagina e ossos da pélvis. O tumor primário cresce ao longo da circunferência do canal e invade os músculos esfíncterianos e tecidos conectivos perianais precocemente.

Ao diagnóstico, 12% dos tumores são restritos à mucosa e submucosa e 34% aos músculos esfíncterianos (sem metástases regionais) (BOMAN e col., 1984). A extensão tumoral além do canal, ou seja, para o reto e pele perianal ocorre em 50% dos casos. Em 10% dos pacientes o septo ano-vaginal é invadido embora o comprometimento prostático seja incomum (CUMMINGS BJ e col., 2004).

Os linfonodos considerados regionais são os periretais, inguinais e ilíacos internos. Somente os linfonodos periretais e inguinais podem ser avaliados pelo exame físico. Em aproximadamente 50% dos pacientes os linfonodos palpados estão aumentados por outra causa que não metástases e, mesmo assim, a biópsia de aspiração com agulha fina deve ser realizada. Nas séries históricas, as metástases para linfonodos inguinais estão presente ao diagnóstico em aproximadamente 20% dos pacientes (9% a 40%), Na análise das taxas de recidiva tardia, a doença sub-clínica produz um acréscimo de 10% a 25% (FENGER, 2002; GERARD e col., 2001).

Os linfonodos pélvicos e mesentéricos metastático foram achados em 26% (variando de 10% a 40%) (CUMMING e col, 2004).

A maioria dos investigadores tem relatado incidência muito baixa de linfonodos periretais metastático, na ordem de 1% a 3% (DENIAUD-ALEXANDRE e col., 2003a).

Os pacientes com extensão tumoral para os tecidos extra-esfincterianos ou de histologia escamosa pouco diferenciada apresentam taxas de metástases linfonodais em torno de 60% (FENGER, 2002). O exame ginecológico deve ser realizado em todas as mulheres, principalmente naquelas com tumores situados anteriormente ou com envolvimento perineal. Evidência de comprometimento da mucosa vaginal aumenta a probabilidade de fístula reto-vaginal durante a quimiorradioterapia e a colostomia temporária deve ser considerada.

As metástases extra-pélvicas estão geralmente presentes na primeira avaliação em aproximadamente 5% dos pacientes e são comumente identificadas por exames de imagem pélvica (ilíaca comum ou externa) ou dos linfonodos para-aórticos, fígado e pulmões (CUMMINGS, 2005; MYERSON e col., 1997). Em 10% dos pacientes as metástases à distância ocorrem como sítio único de falha depois do tumor primário e linfonodos regionais terem sido controlados.

### **2.3.2 - Estadiamento**

O Comitê da Junta Americana em Câncer (AJCC) e a União Internacional Contra o Câncer (IUCC) estabeleceram a combinação do sistema de estadiamento TNM para o câncer anal. Ele foi baseado no tamanho do tumor primário ou invasão de estruturas adjacente e a presença ou ausência de metástases nodais ou a distância. (tabela 1A-1B).

Tabela 1A - AJCC câncer anal/Estadiamento TNM	
<b>Tumor Primário (T)</b>	
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).
<b>Linfonodos (N)</b>	
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).
<b>Metástases a Distância (M)</b>	
Mx	Metástases a distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância

Tabela 1B - AJCC – Agrupamento por estadio do câncer anal			
Estadio			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Em uma série de 270 pacientes com carcinoma epidermóide de canal anal, a distribuição do estágio foi a seguinte: T1 — 9%, T2 — 51%, T3 — 30%, T4 — 10% e N+ — 13% (TOUBOUL e col., 1994).

O tamanho do tumor primário é determinado pelo toque retal e proctoscopia. A extensão da invasão local e comprometimento dos órgãos adjacentes podem ser avaliados pelo ultrassonografia endorectal/endoanal ou ressonância nuclear magnética (RNM) com a *probe* endorectal. A vantagem da RNM sobre a TC é a sua capacidade de distinguir mais claramente o tumor das estruturas pélvicas normais (SEMELKA RC., 2002).

A avaliação de adenopatias pélvica e mesentérica é feita através de exames de imagem por tomografia abdominal e pélvica ou RNM. O diagnóstico de metástases nestes linfonodos é baseado em critérios radiológicos já que geralmente não são submetidos à biópsia por agulha fina. Em uma pequena série cirúrgica de pacientes com câncer anal, 44% dos linfonodos encontrados nas cadeias ilíacas internas e hemorroidárias superior apresentavam metástases e eram de tamanhos inferiores a 0,5 cm (WADE e col., 1989). Os linfonodos nestas dimensões estão abaixo do poder de resolução dos exames de imagem. Se a adição do PET scan permitirá a programação mais adequada da quimiorradioterapia nestes pacientes, é incerto (COTTER e col., 2006). O papel da biópsia do linfonodo sentinela para o câncer anal ainda não está definido (DAMIN e col., 2006).

## 2.4 - Fatores de Prognósticos

A extensão anatômica do câncer anal fornece a mais útil e reprodutível informação do prognóstico. O tamanho do tumor primário, na ausência de metástases a distância, prediz o controle local, preservação da função anorretal e a sobrevida (CUMMINGS e col., 1991; GOLDMAN e col., 1987). Pacientes com lesões T3-4 apresentam taxa de recidiva em torno de 50%, equivalente ao dobro da taxa em lesões T1-2. Peiffert e colaboradores relataram um aumento da falha local com a progressão do estágio T (T1: 11%, T2: 24%, T3: 45% e T4: 43%) e diminuição correspondente na taxa de sobrevida em 5 anos (T1: 94%, T2: 79%, T3: 53% e T4: 19%) (PEIFFERT e col., 1997).

O comprometimento dos linfonodos regionais é um fator adverso para a sobrevida nas grandes séries retrospectivas de radioterapia e nos estudos randomizados utilizando quimiorradioterapia (BARTELINK e col., 1997; DENIAUD-ALEXANDRE e col., 2003a; GERARD e col., 2001).

Os estudos randomizados norte-americano (RTOG 87-04) e europeu (EORTC) observaram nos pacientes com linfonodos negativos, taxas inferiores de recidiva locoregional e colostomia (13% contra 28%) (FLAM e col., 1996) ( $p = 0,035$ ) quando comparado com pacientes N+. A taxa de sobrevida foi superior nos pacientes N0 ( $p = 0,038$ ) (BARTELINK e col., 1997).

As metástases extra-pélvicas apresentam um prognóstico ruim (TANUM e col., 1993).

A idade e a capacidade funcional do paciente são consideradas prognósticas. Entretanto, a seleção de pacientes afeta a interpretação dos resultados. As mulheres têm um prognóstico melhor em algumas séries (AJANI e col., 2006; BARTELINK e col., 1997; NEWMAN e col., 1992).

Os níveis da Hemoglobina  $\leq 10$  g/l na apresentação foram correlacionados com baixas taxas de controle local e sobrevida (CONSTANTINO e col., 1997).

Os pacientes HIV positivos com carga viral elevada, contagem baixa de CD4 e AIDS apresentam pobre controle tumoral local e sobrevida. Algumas séries demonstram que estes pacientes apresentam baixa tolerância à irradiação e quimioterapia (HOFFMAN e col., 1999; PLACE e col., 2001).

Uma revisão extensa dos fatores prognósticos na visão do patologista, Fenger examinou 50 publicações com análises citométricas, imunohistoquímicas citogenéticas e outros tipos de investigações. Apesar dos estudos oferecerem esclarecimentos sobre a patogênese do câncer anal, nenhuma orientação de avaliação individual de prognóstico ou seleção de tratamento foi apresentada. A maioria dos estudos foi realizada em pequenos grupos de pacientes sem standardização das técnicas utilizadas (FENGER, 2002).

## 2.5 – Tratamento Cirúrgico do Câncer do canal anal

Até 1980, a RAP era o tratamento de escolha para os tumores do canal anal. Esta cirurgia radical foi adotada com o propósito de alcançar margens adequadas de ressecção, necessitando do sacrifício do esfíncter anal e colostomia permanente resultante.

As taxas de recidiva locoregional variaram de 18 a 45%. A sobrevida global em 5 anos variou de 30 a 70% com taxa de mortalidade operatória entre 2 e 4 % (Tabela 2). O comprometimento dos linfonodos pélvicos diminuiu a taxa de sobrevida em 20%. Nos tumores localmente avançado a recidiva locoregional atingia taxas de 50% a 70%. Alguns cirurgiões indicavam a ressecção perineal alargada (incluindo a vaginectomia posterior) com intuito de diminuir a positividade das margens cirúrgica e, conseqüentemente, as altas taxas de recidiva (KLOTZ, Jr. e col., 1967; STEARNS, Jr. e col., 1980; WELCH e col., 1977). Neste caso, a confecção de retalho miocutâneo glúteo ou transpélvico do reto-abdominal para preenchimento de defeito resultante era necessária.

A linfadenectomia para metástase sincrônica inguinal era geralmente realizada 4 a 6 semanas após a cirurgia radical.

Já a linfadenectomia profilática não era preconizada pelo baixo benefício aos pacientes e linfedema incapacitante de membros inferiores (STEARNS, Jr. e col., 1970).

**Tabela 2 - Resultados com Cirurgia Radical no Carcinoma de Canal Anal**

Séries Cirúrgicas	N ° de Pacientes	Recidiva Locoregional (%)	Sobrevida em 5 anos (%)	Mortalidade (%)
(KLOTZ, Jr. e col., 1967)	194	—	50	—
(BOMAN e col., 1984)	114	21	71	2,5
(FROST e col., 1984)	109	27	62	—
(PINTOR e col., 1989)	94	—	62	4
(BEAHR e col., 1976)	80	18,8	60,7	—
(CLARK e col., 1986)	52	—	30	2,4
(SINGH e col., 1981)	47	45	53	—

A excisão local era reservada para tumores menores do que 2 cm, restritos a mucosa e submucosa e com histologia bem ou moderadamente diferenciada,

características estas, associadas com risco menor que 5% de metástases nodais. As taxas de sobrevida para pacientes com tumores menores do que 2 cm tratados com excisão local variaram de 60 a 70% (Tabela 3). Na prática menos de 10% dos pacientes eram elegíveis para excisão local (GREENALL e col., 1985).

<b>Tabela 3 - Taxa de sobrevida em 5 anos com excisão local e RAP de acordo com tamanho tumoral</b>				
	<b>Excisão local</b>		<b>RAP</b>	
	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Sobrevida em 5 anos</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Sobrevida em 5 anos</b>
<b>(KLOTZ, Jr. e col., 1967)</b>				
0-2 cm	13	69,2	44	72,7
2-5 cm	11	45,5	134	54,5
>5 cm			37	24,3
<b>(GREENALL e col., 1985)</b>				
0-2 cm	8	62,5	19	63
2-5cm	3	0	55	60
>5 cm			25	40
<b>(BOMAN e col., 1984)</b>				
0-2 cm	13	100	38	83
2-3 cm			18	86
3-5 cm			29	64
>5 cm			11	55

Entretanto, é controverso o papel da excisão local como tratamento único nos pacientes operados por lesões supostamente benignas que, na análise histopatológica, mostraram-se tratar de cânceres de pequenas dimensões ou microscopicamente invasivo. Pela amostragem cirúrgica é difícil de se orientar, as margens são inadequadas ou incertas e a reexcisão pode não ser prática. A radioterapia na dose total de 30 Gy combinado com a quimioterapia parece prevenir recidivas com baixo risco de morbidade (HU e col., 1999). Atualmente, vários centros abordam estes pequenos cânceres anais com radioterapia concomitante com quimioterapia. Outros centros alcançaram excelente resultados com irradiação como modalidade única de tratamento e, reservam a quimiorradioterapia para tumores maiores (DENIAUD-ALEXANDRE e col., 2003a; MARTENSON, Jr. e col., 1993; PAPILLON e col., 1983). Embora a cirurgia não seja a modalidade de tratamento

primário, seu papel auxiliar é importante no manuseio dos pacientes. O exame inicial e biópsia sob anestesia são necessários para avaliação adequada de muitos tumores. As biópsias randômicas no sítio do tumor primário não ajudam e não melhoram a eficácia do resgate. As biópsias falso-negativas são comuns (NIGRO, 1984b) e, se realizadas prematuramente na massa tumoral com regressão lenta, podem levar ao dano na função do esfíncter anal. Massa residual pode levar vários meses para regredir completamente após o término da quimiorradioterapia (CUMMINGS e col., 1991).

A necessidade de colostomia temporária pode ser indicada eletivamente naqueles pacientes que toleram mal os efeitos colaterais agudos da radioterapia pélvica. A mesma indicação permanece na incontinência fecal por dano irreversível do esfíncter anal ou nos pacientes com risco de desenvolver fistula reto-vaginal prévia à quimiorradioterapia.

Portanto, o papel principal da cirurgia é o de resgate na doença residual primária ou recidivada pós-quimiorradioterapia.

## **2.6 - Radioterapia como modalidade única de tratamento**

A administração contemporânea de irradiações ionizantes produz resultados reconhecidos na resposta anti-tumoral na maioria dos pacientes e propicia a preservação da função do esfíncter anal. O carcinoma escamoso do canal anal é mais radiosensível do que os carcinomas escamosos de outras localizações. A irradiação externa com o uso de aceleradores lineares de megavoltagem é a técnica radioterapêutica mais utilizada no momento, especialmente em tumores de maior diâmetro. Já as fontes de Césio e Cobalto<sub>60</sub> como as irradiações gama, elétrons e raios-x de alta energia são pouco utilizados atualmente.

Em geral a radioterapia utiliza irradiação externa administrada em 2 estágios.

Inicia-se com campos alargados AP/PA seguido por um campo reduzido tipo cone ou campo de reforço. Na América do Norte os campos iniciais AP/PA se estendem superiormente de L4 para L5 ou de L5 para o espaço intervertebral de S1 e inferiormente até o períneo. Lateralmente, o campo se inicia de 1 a 2 cm além da

borda do osso pélvico, abrange o tumor palpável com uma margem de no mínimo de 2 cm e envolve os linfonodos inguinais, periretal, pélvicos externos e internos.

Os campos são estendidos lateralmente para a espinha ilíaca ântero-superior se os linfonodos inguinais mediais ou laterais estiverem comprometidos. Com intuito de preservar os tecidos moles posteriormente, os campos AP-PA poderão ser usados se a dose para os linfonodos inguinais for suplementada com feixes de elétrons. Os pacientes com comprometimento de linfonodos inguinais devem ser tratados na posição supina. A posição em pronação com a bexiga cheia é a preferida para reduzir a toxicidade intestinal.

Os campos alargados AP-PA são tratados com feixes de mega-voltagem (ex 6 a 25 MV) de 30 a 45 Gy usando fração diária de 1,7 a 2,5 Gy, durante 5 dias por semana. Os campos são então reduzidos de tamanho, geralmente descendo o bordo superior para o nível inferior das juntas sacro-ilíaca.

Como a irradiação com feixes de fótons de alta energia geralmente poupa a pele e têm penetração profunda, modificações no campo são necessárias. O objetivo é aumentar a dose na superfície da pele dos cânceres do canal anal com extensão para a pele perineal ou abranger os linfonodos inguinais superficialmente.

Seguindo a irradiação pélvica, o tamanho do campo é reduzido para incluir o tumor primário e linfonodos envolvidos com uma margem de 2 a 3 cm.

Um descanso (interrupção ou *gap*) da irradiação de 2 a 6 semanas é freqüentemente necessário entre a 4ª e 5ª semana devido à reação aguda da pele perineal, particularmente com quimioterapia concomitante. O período apropriado do tempo de descanso do tratamento é controverso.

As técnicas de administração de doses adicionais de irradiação, também chamada de reforço, variam com o local, tamanho do tumor primário e extensão linfática. Podem consistir de implantes intersticiais, ou campo pequeno AP-PA com fótons, campo direto perineal com fótons ou elétrons, e campos múltiplos ou rotacionais poupando estruturas pélvicas anteriores. O reforço geralmente é administrado em frações de 1,8 a 2,0 Gy até a dose total de 60 a 65 Gy com radioterapia exclusiva ou 45 a 54 Gy com quimiorradioterapia concomitante.

### 2.6.1 – Irradiação intersticial (Braquiterapia)

As técnicas de irradiação da Europa e do Reino Unido diferem daquelas utilizadas na América do Norte. A terapia intersticial (braquiterapia) é uma técnica raramente usada na América do Norte, mas largamente empregada na Europa e Reino Unido.

Nos seus primórdios, a irradiação Intersticial utilizava implantes de *radium* com o objetivo principal de liberar altas doses no tumor em curto espaço de tempo.

A distribuição não homogênea do campo de irradiação aliada ao não envolvimento dos linfonodos pélvicos no volume alvo, resultaram em necrose dolorosa nos paciente com tumores maiores e altas taxas de falha linfonodal.

A experiência do hospital Christie e Instituto Holt Radium com estes implantes (dose 55Gy durante 7 dias) resultou em controle tumoral local de 44% dos pacientes. Entretanto, 18% dos pacientes necessitaram mais tarde de cirurgia pela radionecrose (JAMES e col., 1985). Na série de Dalby e Pointon radionecrose foi observada em 10% dos pacientes (DALBY e col., 1961). Mais recentemente, as fontes de Iridio -192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) têm sido utilizadas no método de implantação em plano único ao invés de implantes multiplanares, evitando assim significativa toxicidade tecidual.

### 2.6.2 - Irradiação com Feixes externos

Papillon notou que os resultados com braquiterapia poderiam ser melhorados com a irradiação com feixes externos pelo tratamento do tipo *split-course*. O objetivo era controlar tumores de maior diâmetro enquanto minimizava a incidência de radionecrose severa. A irradiação tipo *split-course* com intervalos de descanso relativamente longos tem a vantagem de permitir que haja tempo dos tecidos circunvizinhos se recuperarem, A dose pode ser recalculada tendo como base a regressão tumoral e, com isto, reduzir o risco de complicações. O primeiro curso de tratamento aplicava-se a radioterapia externa seguida da intersticial ou intra-cavitária no segundo estagio.

Duzentos e vinte e dois (222) pacientes com tumores com T status de T1 a

T3 foram tratados com combinação de irradiação externa com Cobalto<sub>60</sub> e implantes de Irídio<sub>192</sub> em regime de *split-course* (PAPILLON e col., 1987). A cobaltoterapia foi usada para liberar uma dose tumoral de no mínimo 30 Gy em 19 dias em toda a cavidade pélvica, seguido de um reforço adicional (14 a 20 Gy) de irradiação intersticial com implantes de Irídio<sub>192</sub> no canal anal. Durante um seguimento de 5 anos, 104 de 159 pacientes (65,4%) estavam vivos, com uma falha local de 12 % e complicações severas e somente 3 por cento.

### **2.6.3 - Efetividade da Radioterapia.**

Os refinamentos das técnicas de fracionamento da dose e de divisão do tempo de tratamento com irradiação (*split-course*) melhoraram o perfil de segurança e a efetividade da radioterapia. Os resultados da sobrevida em 5 anos com radioterapia são comparáveis aos resultados da cirurgia radical. (comparar tabela da cirurgia).

O tamanho do tumor influencia significativamente no prognóstico e na chance de preservação esfinteriana, independente do método de irradiação. As taxas de controle do tumor primário variaram de 42% a 100% na dependência da categoria T. As complicações sérias pelos efeitos adversos resultaram em colostomia em 3% a 6% dos pacientes (tabela 4).

**Tabela 4 - Resultados com Radioterapia Exclusiva em séries retrospectivas**

Autores	Irradiação	Controle do tumor primário			Colostomia Complicações	Sobrevivência a 5 anos
		T1	T1, T2	T3, T4		
(NEWMAN e col., 1992)	50 Gy/20/4 sem	8/9	42/52 (81%)	13/20 (65%)	2/72 (3%)	66%
(MARTENSON, Jr. e col., 1993)	45–50 Gy/25–28/5–6 sem + reforço 55–67 Gy	9/9	17/17 (100%)	—	2 temp/17	94%, atuarial
(OTIM-OYET e col., 1990)	60–65 Gy/30–33/6–7 sem (alguns com reforço)	2/2	16/22 (73%) (≤4 cm)	8/17 (47%) (>4 cm)	1/24 (4%)	56%, causa-específica
(DENIAUD-ALEXANDRE e col., 2003b)	45 Gy/20/4,5 sem + reforço após 5 sem 20 Gy EB or I	21/26 (80%)	131/167 (78%)	76/138 (55%)	17/305 (6%)	67%, atuarial
(PAPILLON e col., 1983)	42 Gy/10/2,5 sem plus I 20 Gy após 8 sem	NR	29/39 (74%) (≤4 cm)	27/64 (42%) (>4 cm)	6/103 (6%)	60%

EB, irradiação externa; I, intersticial; NR, não relatado; temp, temporária.

A maioria dos estudos empregou dose total de irradiação  $\geq 60$  Gy e técnica em *split-course* com interrupções programadas (*gap*) de 5 a 8 semanas.

Embora a taxa do controle local alcançada fosse elevada para tumores pequenos e superficiais, os resultados foram pobres para tumores com maiores diâmetros.

A combinação de radioterapia com quimioterapia é atualmente o tratamento de escolha para o câncer anal. A irradiação como monoterapia deve ser reservada para aqueles pacientes inadequados para quimiorradioterapia.

## 2.7 – QUIMIORRADIOTERAPIA

O desenvolvimento da quimiorradioterapia (QT/RXT) para o câncer anal foi influenciado pelo reconhecimento de que determinadas drogas anti-neoplásicas, agem como agentes radiosensibilizantes, aumentando o efeito tumoricida da radiação. Estudos pioneiros realizados Heidelberg e col demonstraram o efeito aditivo do 5-fluorouracil (5-FU) com a irradiação, e Bagshaw evidenciou *in vitro* a morte celular em linhagens escamosas (BAGSHAW MA, 1961; HEIDELBERGER C e col., 1958). As contribuições de Vietti e Byfield deram maior entendimento do conceito de radiosensibilização nos tumores humanos (BYFIELD D e col., 1982; VIETTI T e col., 1971).

O uso simultâneo de quimioterapia com radioterapia começou com o câncer de canal anal. A partir daí, estudos randomizados têm demonstrado que a quimiorradioterapia é mais efetiva do que a radioterapia isolada nos cânceres da cabeça e do pescoço, esofágico, retal, colo uterino e anal.

Em 1974, Nigro e colaboradores relataram seus resultados em 3 pacientes com tumores maiores do que 2 cm, submetidos a irradiação externa com dose total baixa (30 Gy), administrada em frações diária de 2 Gy, cinco dias por semana. Simultaneamente, começando no dia 1 da RXT, injeção venosa em *bolus* de mitomycin-C (MMC) na dose de 10 a 15mg/m<sup>2</sup> seguida de infusão contínua de 5-FU na dose 1.000mg/m<sup>2</sup>/ dia, administrada nos dias 1 a 4 e repetido nos dias 28 a 31 da RXT. Todos os 3 pacientes tiveram regressão patológica completa tumoral após análise histológica da amostragem da ressecção abdomino-perineal.

Em série subsequente de 28 pacientes tratados com o mesmo regime, nenhum tumor foi achado em 7/12 pacientes submetidos as ressecção abominoperineal. Além disto, nos 14 pacientes cujos tumores tinham respondido completamente, a biópsia excisional da área residual endurecida foi negativa.

Estes esforços iniciais para o estabelecimento da quimiorradioterapia para o câncer de canal anal foram conduzidos dentro do contexto de terapia pré-operatória planejada. Logo surgiu a dúvida se, a RAP da QT/RXT, era realmente necessária devido a grande número de amostras ressecadas estarem livre de tumor.

### 2.7.1 - Estudos retrospectivos

Estudos subseqüentes confirmaram os resultados da quimiorradioterapia e levaram os cirurgiões do colo e reto a reavaliar o papel da cirurgia. A maioria deles aceitou como apropriada a terapia com quimiorradiação. O maior benefício observado foi a preservação da função do esfíncter anal sem um prejuízo óbvio na sobrevida global (NORTHOVER, 1991).

Devido à reprodutibilidade das taxas de resposta completa clínica numa proporção de quatro quintos dos pacientes, este método tornou-se de fato, o tratamento convencional para o câncer do canal anal. Vários estudos subseqüentes foram publicados utilizando QT/RXT com a dose de irradiação administrada se movendo dos 30 Gy, do regime de Nigro, para 45 a 50 Gy.

O regime de quimiorradioterapia baseado em 5-FU+MMC revelou através das séries publicadas, taxas de regressão clínica tumoral completa de aproximadamente 85 por cento e sobrevida global em cinco anos de 62% a 92%. O resgate cirúrgico foi necessário em aproximadamente 15 por cento dos pacientes (Tabela 5). As taxas de sobrevidas separadas pelo tamanho do tumor primário foram para os cânceres de até 2 cm (T1) 80%, tumores de 2 a 5 cm (T2) 70% para tumores grandes ou invadindo órgãos adjacentes (T3 ou T4) 45% a 55% e no global 65% a 75% (CUMMINGS BJ e col., 2003).

Uma das maiores séries é a do Hospital Princesa Margaret do Canadá, na qual Cummings e cols revisaram o tratamento de 192 pacientes. Vários métodos foram empregados como: radioterapia exclusiva, radioterapia externa combinada com 5-FU e MMC, tratamento combinado em regime de *split-course* com 5-FU e MMC e regime de *split-course* combinado com 5-FU como droga única. A técnica de tratamento incluía irradiação externa em campo inferior pélvico na dose de 45 a 55 Gy e reforço utilizado ocasionalmente (campo perineal ou arco posterior).

A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos no grupo de radioterapia exclusiva foi de 68%, irradiação combinada com 5-FU foi de 64% e irradiação combinada com 5-FU e MMC alcançou 76%. A taxa de controle local também foi superior com quimiorradioterapia baseada em 5-FU + MMC e alcançou 86%.

O regime de tratamento com 5-FU e MMC sem interrupção do curso de

irradiação estava associado com a mais alta morbidade.

A exploração do regime de *split course*, associado à redução do tamanho da fração, resultou em diminuição da toxicidade sem afetar significativamente o controle tumoral. A omissão da MMC afetou adversamente o controle local ( $p = 0,001$ ) (CUMMINGS e col., 1991).

Tabela 5 - Resultados das séries publicadas com quimiorradioterapia baseada em 5-FU + MMC no tratamento do carcinoma de canal anal								
Séries	Nº Pac.	% T3-4	Dose RXT	Taxa de Resposta	Controle e Local	SLD	RAP	Sobrevida Global 5 anos
(NIGRO ND., 1987)	104		30 Gy	91%			15	78,5%
(CUMMINGS e col., 1991)	69	53	45-60Gy split	—	86%	—	9	76%
(JOHN MJ e col., 1987)	34	40	41Gy continua mediana	—	—	—	0	92%
(ALLAL e col., 1993)	68	51	—	—	66*	61	19	65%
(TANUM e col., 1991)	106	62	50 Gy split	84	—	72	16	70%
(FERRIGNO e col., 2005)	43	—	45-55 Gy contínua	93	72,3%	—	—	68%
(GRABENBAUER e col., 2005)	87	29	50-60Gy	89%	—	82%	12	75%
* sem resgate								

A CP é uma substituta em potencial da MMC por ser mais ativa no tratamento dos carcinomas de células escamosas em geral. Vários investigadores após utilizarem quimiorradioterapia com CP relataram bom controle de doença e sobrevida livre de colostomia comparável com o regime da MMC e com sobrevida global um pouco melhor. (Tabela 3).

Tabela 6 -. Resultados das séries retrospectivas publicadas com quimiorradioterapia com CP no tratamento do carcinoma de canal anal								
Séries	Nº de Pac	% T3-4	Dose (Gy) RXT	Taxa de Resposta	Controle Local	SLD	RAP	Sobrevida Global
(GERARD e col., 1998)	95	44	60 intersticial	90	80	—	12,6	84
(HUNG e col., 2003)	92	42	55 continua	—	83	77	14	85
(DENIAUD-ALEXANDRE e col., 2003a)	60	53	65 mediana Split-course	83	78	77	16,6	87,5 especifica

Entretanto, estes protocolos de tratamento diferem no que diz respeito à dose total e técnicas radioterápicas e dose, tipos de agentes quimioterápicos e número de ciclos de quimioterapia. As dificuldades em interpretar estes estudos retrospectivos conduziram ao desenvolvimento de experimentações clínicas cooperativas e randomizadas.

### 2.7.2 - Estudos prospectivos multicêntricos

Alguns protocolos clínicos de Fase II foram projetados para confirmar a efetividade das combinações quimioterápicas 5-FU+MMC e 5-FU+CP e testar novas modalidades terapêuticas. A quimioterapia de indução e adjuvante, alterações na dose e duração do período de tratamento com irradiação e, as mudanças nos esquemas quimioterápicos, foram os principais alvos dos estudos prospectivos. Na verdade os estudos de fase II são oficinas para preparação de projetos prospectivos randomizados de fase III

O primeiro estudo multicêntrico prospectivo com QT/RXT foi conduzido pelo Grupo de Oncologia e Radioterapia (RTOG-8314) (SISCHY e col., 1989). Compreendia 79 pacientes com carcinoma de células escamosas ou carcinoma basalóide do canal anal sem evidência da doença nodal ou a metástases à distância. O protocolo consistia de radioterapia externa pélvica, perineal e inguinal numa dose total de 40,8 Gy. O 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>/dia foi administrado em infusão contínua durante 96 horas nos Dias 2 e 28 da radioterapia e a MMC 10mg/m<sup>2</sup> em *bolus* intravenoso no Dia 2. Durante o seguimento mediano de 3 anos, o controle local foi alcançado 71% dos pacientes a sobrevida global em 73%,

A taxa de controle local para tumores grandes (>T2) foi de 62% e da sobrevida global de 68%. O resgate cirúrgico foi necessário em 8 pacientes (10%) enquanto 4 pacientes (5%) desenvolveram efeitos tóxicos e foram tratados cirurgicamente.

O grupo de estudo de oncologia do leste (ECOG) conduziu protocolo E7283 com o mesmo esquema quimioterápico (MARTENSON e col., 1995). Entretanto, a dose total de radioterapia variou de 50 a 53 Gy, com interrupção de 2 a 3 semanas antes do reforço. Dos cinquenta e dois pacientes que entraram no estudo, 80% alcançaram controle local com taxa de sobrevida global de 58% em 7 anos.

O resgate cirúrgico foi necessário em 24% dos pacientes. Toxicidade severa desenvolveu-se em 19 pacientes (37%).

### **2.7.2.1 - Cisplatina e neo-adjuvância**

Dois estudos de fase II confirmaram a equivalência da quimiorradioterapia baseada em CP com 5-FU+MMC+RXT no controle local da doença. As taxas de sobrevida global foram superiores com 5-FU+CP (DOCI e col., 1996; MARTENSON e col., 1996).

A quimioterapia como modalidade de indução ou neoadjuvante tem sido testada com objetivo principal de reduzir o tamanho do câncer anal antes da quimiorradioterapia definitiva. A administração de quimioterapia por antecipação em tecidos não irradiados facilitaria o acesso das drogas ao sítio tumoral. Os benefícios secundários com ciclos adicionais de quimioterapia seriam a melhora do controle locoregional e possível redução das taxas de metástases extra-pélvicas.

Investigadores franceses testaram a factibilidade de usar CP na dose de 80mg/m<sup>2</sup> (D1 somente) + 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> (D1-4) em infusão contínua administrados em dois ciclos de indução de 28 dias seguidos de 2 ciclos desta combinação concomitantes com radioterapia (45 Gy). Os pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos receberam um reforço até a dose de 60-65Gy. A tolerância ao tratamento foi aceitável com taxa de resposta completa de 93,5 % (incluído 4 APR)

O CALGB conduziu estudo em pacientes localmente avançados (T3 e T4 ou N+) com quimioterapia de indução com 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> e CP 100mg/m<sup>2</sup> seguido de quimiorradioterapia com o regime clássico de 5-FU+MMC (MEROPOL NJ e col., 2005). A resposta completa ocorreu em 82% dos casos e a sobrevida livre de colostomia e global de 50% e 68%, respectivamente. (segmento mediano de 4 anos). As toxicidades G3/G4 incluíram neutropenia (60%), trombocitopenia (41%), estomatite (38%) e náusea (24%).

Os resultados de 4 estudos pilotos com neoadjuvância estão demonstrados na tabela 7.

Tabela 7 - Resultados com quimioterapia de indução com 5-FU+CP							
Referência	No.	Ciclos de QT	Resposta após QT de indução				Resposta pós QT/RXT
			RC	RP	Estável	Prog.	RC
(BRUNET R e col., 1990)	22	3	6	13	3	0	20
(PEIFFERT e col., 2001)	79	2	8	39	28	1	70
(MEROPOL NJ e col., 1999)	45	2	8	21	13	1	36
(RODRIGUEZ -RIO JJ e col., 2006)	59	2	13	38	2	0	36

RC = resposta completa; RP = resposta parcial; Porg = progressão;  
 QT = quimioterapia; QT/RXT = quimiorradioterapia

A maior taxa cumulativa de resposta em 194 pacientes avaliáveis e tratados com 5-FU e CP é de 75% (resposta completa 18% e parcial 57%). Somente 1% demonstrou progressão mensurável de doença durante a indução e uma morte por toxicidade foi relatada. Depois de quimioterapia de indução e quimiorradioterapia a taxa de resposta completa foi de 83,5%. Vale a pena ressaltar que a população dos estudos de Meropol e Rodriguez\_Riao consistia de pacientes localmente avançado (T3/T4 ou N+)

A factibilidade deste método no âmbito prospectivo randomizado tem sido estabelecida

### 2.7.2.2 – Adjuvância

A quimioterapia adjuvante também está sendo estudada mais uma vez com a intenção declarada de melhorar o controle locoregional e reduzir metástases extra-pélvicas. Um estudo não randomizado de 5-FU + MMC administrada durante 1 ano não demonstrou nenhum benefício aparente (MICHAELSON e col., 1983).

O UKCCCR iniciou estudo piloto de fase II com quimiorradioterapia seguida de quimioterapia de manutenção em 19 pacientes com câncer anal (JAMES RD e col., 2000). A radioterapia inicial foi na dose de 45Gy seguida após 3 semanas de um reforço de 15 Gy (dose total 60 Gy). A quimioterapia concomitante foi administrada nas seguintes doses: 5-FU 1g/m<sup>2</sup> D1-D4 e D29 a D32, MMC 10mg/m<sup>2</sup> D1 e CP 60 mg/m<sup>2</sup> D1. A quimioterapia de manutenção foi administrada por 3 ciclos com intervalo de 21 dias com 5-FU 1g/m<sup>2</sup> D1-D4 e CP 60mg/m<sup>2</sup> D1. Dos 15 pacientes que iniciaram quimioterapia de manutenção, quatro não conseguiram completar os 3 ciclos sendo a maioria por toxicidade hematológica. Um paciente morreu por toxicidade e outro necessitou de colostomia devido à radionecrose. Apesar de factível o esquema de quimiorradioterapia esteve perto do limite da intensidade da dose. Este esquema de quimiorradioterapia após modificações esta sendo testado em estudo randomizado pelo UKCCCR

### **2.7.2.3 - Modificações nos regimes de Quimiorradioterapia**

Estudo de fase II do EORTC (#22953) objetivava testar a factibilidade de intensificação de dose e modificação dos regimes de quimio e radioterapia (BOSSET e col., 2003). O esquema quimioterápico com 5-FU + MMC foi administrado durante as duas seqüências da radioterapia e a infusão contínua de 5-FU utilizada durante todo período de tratamento. O tempo de descanso (*gap*) entre o tratamento pélvico e de reforço seria reduzido para 2 semanas.

Quarenta e três pacientes com tumores localmente avançado ( $\geq$  T2), N0-3 submeteram a primeira seqüência de 36 Gy durante 4 semanas com infusão contínua de 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> D1 a D26 e MMC 10mg/m<sup>2</sup> D1. Após um *gap* de 16 dias, a segunda seqüência foi administrada com 23,4 Gy durante 17 dias. A quimioterapia com 5-FU foi administrada na mesma dosagem durante 17 dias e a MMC=10mg/m<sup>2</sup> D1. O esquema foi bem tolerado com taxa de resposta completa de 90,7%. A estimativa em 3 anos para o controle local foi de 88%, intervalo livre de colostomia 81% e sobrevida global 81%. Este esquema faz parte de um dos braços de tratamento do estudo randomizado de Fases III do EORTC em desenvolvimento.

## 2.7.3 - Estudos Randomizados Prospectivos

### 2.7.3.1 - Radioterapia Exclusiva

A necessidade da quimioterapia como modalidade terapêutica não cirúrgica no manuseio do câncer anal tem sido questionada. Os resultados de dois estudos que compararam a quimiorradioterapia com controles históricos tratados com radioterapia exclusiva, sugeriam melhora do controle local do tumor com a adição da quimioterapia (CUMMINGS e col., 1991; PAPILLON e col., 1987). Portanto, era imprescindível a confirmação destes resultados em estudos randomizados de Fase III.

Um estudo conduzido pelo Comitê Coordenador de Pesquisa em Câncer do Reino Unido (UKCCCR) e outro pela Organização Européia para Pesquisa no Tratamento do Câncer (EORTC) demonstraram vantagens significativas da modalidade combinada no controle do câncer primário e nas taxas sobrevida livre de colostomia quando comparadas à radioterapia exclusiva. Não houve aumento da morbidade tardia nos pacientes que receberam quimiorradioterapia. O estudo do UKCCCR também evidenciou melhora da sobrevida causa específica, objetivo este, não descrito pelo EORTC. Nenhum estudo demonstrou melhora nas taxas de sobrevida global com significância estatística.

No estudo UKCCCR, 577 pacientes em todos os estádios do câncer escamoso anal (sistema de Estadiamento UICC-1987 – o mesmo da edição de 2002) foram randomizado entre radioterapia exclusiva e quimiorradioterapia (UKCCCR, 1996). O tumor primário desenvolve-se no canal anal em 75% dos pacientes e o restante surgiu na pele perianal. O tumor primário maior do que 5 cm de tamanho (categoria T3) ou com invasão de órgãos adjacentes (T4), 20% tinham linfonodos clinicamente positivos e 2% tinham metástases extra-pélvicas. A quimioterapia consistiu de 5-FU ( $1000\text{mg}/\text{m}^2/24\text{hs}$  por 96h ou  $750\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$  por 120 h) por infusão intravenosa na primeira e última semana de radioterapia seguido da MMC ( $12\text{mg}/\text{m}^2$ ) com injeção em *bolus* no dia 1 do primeiro ciclo de quimioterapia. A dose de irradiação era de 45 Gy em 20 a 25 frações em 4 a 5 semanas. Os campos opostos AP/PA se estendiam para cima, iniciando-se no

períneo, abrangendo os linfonodos regionais e indo até o nível do terço médio do sacro. Lateralmente, envolvia os linfonodos inguinais. Os pacientes foram reavaliados clinicamente após seis (6) semanas do término do tratamento. Se as dimensões do tumor primário tivessem regredido menos do que a metade, a cirurgia era recomendada. Somente 10% dos tumores em cada grupo do estudo não alcançaram resposta parcial. Todos os outros pacientes receberam adicionalmente 15 Gy em 5 frações através de irradiação externa perineal ou 15 Gy durante 2 a 3 dias por implante temporários de Iridio<sup>192</sup>.

O benefício da quimiorradioterapia foi demonstrada nos pacientes com tumores maiores (T3 eT4) e tumores iniciais T1 e T2 com linfonodos negativos. A recidiva do tumor primário ou linfonodos regionais foi reportada em 81/285 (28%) daqueles tratados com quimiorradiação e, 147/283 (52%) daqueles que receberam radioterapia exclusiva. Os investigadores ampliaram a definição de falha locoregional incluindo morbidade relacionada com o tratamento que necessitou de cirurgia, (10 pacientes em cada grupo do estudo) ou incapacidade de decolostomização (sete pacientes em cada braço de tratamento). A toxicidade aguda, particularmente a hematológica, cutânea, gastrintestinal e geniturinária foi superior no braço com modalidade combinada, mas a morbidade tardia foi comparável em ambos os grupos. A morte ocorreu em 6 pacientes (2%) do grupo de tratamento de modalidade combinada e em 2 pacientes (0,7%) no braço de irradiação exclusiva.

Uma análise dos sítios de falha nos pacientes que morreram do câncer também foi realizada. Entre os 289 pacientes tratados com a modalidade combinada 77 morreram dos seus cânceres. A falha locoregional isolada foi responsável por 13% das mortes, locoregional + à distância 3% e, metástases à distância somente 7%.

No estudo do EORTC (BARTELINK e col., 1997), 103 pacientes com cânceres avançado do canal anal entraram no protocolo de tratamento projetado de modo semelhante ao do Reino Unido. A categoria T3 eT4 estava presente em 85% dos pacientes e 51% apresentavam linfonodos anormais. A dose de irradiação foi de 45 Gy em 25 frações durante 5 semanas. A quimioterapia consistiu de 5-FU (750mg/m<sup>2</sup>/24 h por infusão contínua de 120 horas) na primeira e quinta semana da

radioterapia e injeção em *bolus* de MMC ( $15\text{mg}/\text{m}^2$ ) no dia 1 do primeiro ciclo de 5-FU. Os pacientes com regressão completa clínica do tumor primário receberam após 6 semanas, reforço com irradiação externa de 15 Gy. Uma dose de 20 Gy foi administrada naqueles que tiveram resposta parcial tumoral. Como no estudo do UKCCCR, a probabilidade de controle local e preservação da função anorectal foram melhoradas pela modalidade de tratamento combinada. A morte por toxicidade ocorreu em 1/51 pacientes do grupo de quimiorradioterapia. As taxas de toxicidades agudas e tardias foram semelhantes, salvo com relação às úlceras anais, mais freqüentes no grupo de quimiorradioterapia. Entretanto, a taxa de sobrevida livre de eventos foi de somente 30% num período de seguimento de 3 anos ou mais. As variáveis incluídas para o cálculo da sobrevida livre de evento foram recidiva, morbidade *major* relacionada com o tratamento e colostomia.

### 2.7.3.2 - O papel da Mitomicina-C

O estudo do Hospital Princesa Margaret já havia demonstrado significativa vantagem no controle local pela adição da MMC quando comparado a radioterapia com ou sem 5-FU (CUMMINGS e col., 1991). Entretanto, a real necessidade da MMC no esquema terapêutico merecia avaliação, pelas suas potenciais toxicidades graves e desconhecido papel como radiosensibilizador. (KANTARJIAN e col., 1986; PEDERSEN-BJERGAARD e col., 1993).

Os grupos RTOG/ECOG examinaram a importância do MMC no regime convencional de quimiorradioterapia (FLAM e col., 1996). Foram estudados duzentos e noventa e um pacientes com cânceres escamosos de canal anal de qualquer categoria T e N (sistema RTOG) e sem metástases extra-pélvicas. Os tumores maiores do que 5 cm ou que invadiam órgãos adjacentes foram encontrados em 40% dos pacientes e linfonodos anormais 17%. A dose de irradiação foi de 45 a 50,4 Gy em 25 a 28 frações durante 5 semanas, A técnica de redução de campo foi empregada utilizando dose de 30,6 Gy em 3<sup>1/2</sup> semanas no tumor primário, linfonodos pélvicos e inguinais. A pelve inferior recebia doses maiores com o campo começando no períneo e ascendendo até o nível de L5 e S1.

A quimioterapia foi administrada durante a primeira e quinta semana de

irradiação. Cada ciclo consistia de 5-FU ( $1\text{g}/\text{m}^2/24\text{ h}$  em infusão venosa contínua por 96 h) com ou sem MMC ( $10\text{mg}/\text{m}^2$  em injeção venosa em *bolus*) no primeiro dia de cada ciclo. Os pacientes submetiam a biópsia do tumor primário seis semanas após o término do tratamento. As biópsias foram positivas em 14% dos pacientes que receberam somente 5-FU e 8% naquele que receberam ambas as drogas ( $p=0,14$ ). Os pacientes com biópsias positivas tinham a opção de receber 9 Gy de irradiação adicional concomitante com infusão contínua de 5-FU ( $1\text{g}/\text{m}^2/24\text{ h}$  em infusão venosa contínua por 96 h) e infusão intravenosa de CP ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) no dia 2. Este tratamento resultou em controle tumoral sem colostomia em 7 de 22 pacientes. A taxa de colostomia em 5 anos (11% vs 22%) favoreceu significativamente o tratamento contendo MMC. No entanto, paira a dúvida se a resposta patológica após resgate com quimioterapia foi devida ao efeito do tratamento de resgate ou como resultado de regressão tumoral alcançada durante as 6 semanas adicionais após o tratamento primário. Sabe-se que cânceres anais continuam a regredir após vários meses do término da quimiorradioterapia. Portanto, não há um consenso sobre o intervalo de tempo ideal para realização da biópsia anal.

As taxas de sobrevida global foram semelhantes (67% vs 65%), porém a taxa de sobrevida livre de doença foi melhor pela combinação de irradiação com ambas as drogas (67% vs 50%  $p=.006$ ). A taxa de toxicidade hematológica foi maior no grupo da MMC. Os eventos adversos iniciais de graduação 4 foram significativamente mais frequentes no braço da MMC. Quatro de 146 pacientes (2,7%) que receberam 5-FU com MMC a toxicidade foi fatal, enquanto 1/145 (0,7%) daqueles tratados com radioterapia concomitante com 5-FU.

Confirmou-se neste estudo que a adição de MMC confere benefício em pacientes com tumores primários maiores (T3 e T4), entretanto gerou muita preocupação entre os investigadores a gravidade dos seus efeitos tóxicos.

### **2.7.3.2 - Substituição da mitomicina-C pela cisplatina**

A substituição da MMC pela CP é uma alternativa possível pela atividade superior da CP no tratamento de carcinoma de células escamosa em geral. A quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia utilizando CP+5-FU (radioterapia começando no dia 57 após dois ciclos de 5-U+CP) foi comparada

ao regime convencional de quimiorradioterapia com 5-FU+MMC (quimioterapia administrada durante as semanas 1 e 5 da radioterapia).

Este estudo randomizado (RTOG 98-11) recrutou 682 pacientes HIVs-negativos com câncer de células escamosas do canal anal. Os relatos preliminares não demonstraram nenhuma diferença significativa em 5 anos para a sobrevida livre de doença (48% versus 56% para o braço experimental e controle, respectivamente) e global (69% em ambos os grupos). Entretanto, a taxa de colostomia foi significativamente mais alta no braço de tratamento com CP. (RR= 1,63) (AJANI e col., 2006). Embora a toxicidade hematológica fosse pior no grupo da MMC, a toxicidade não hematológica e a tardia demonstraram ser semelhantes nos dois grupos. Os autores concluíram que o regime de 5-FU + CP não foi superior ao regime convencional de 5-FU + MMC. Portanto, 5-FU + MMC permanece com o regime convencional para quimiorradioterapia concomitante na maioria dos centros, inclusive como norma de tratamento na publicação da Rede Nacional de Câncer (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2007).

#### **2.7.3.4 - Toxicidades Agudas e crônicas**

O alcance dos objetivos de regressão tumoral completa e preservação do esfíncter anal têm um custo significativo de morbidade e mortalidade, como demonstrado nos estudos do UKCCCR e EORTC. As principais toxicidades agudas encontradas incluem fadiga, diminuição do apetite, dor no canal e perianal, mielossupressão, mucosite, diarreia (quimioterapia relacionada), proctite e dermatite (ambas relacionadas com a radioterapia). A anoproctite e dermatite perianal ocorreram em 1/3 dos pacientes com quimiorradiação nas doses de 30 Gy (3 semanas) e, em metade a 2/3 dos pacientes, nas dose de 54 a 60 Gy (6 semanas) (Cummings e Brierley, 2003). Portanto, a gravidade da toxicidade aguda ou tardia é influenciada pela técnica de irradiação e fatores como a dose e período total de tratamento.

A mortalidade é em torno de 2% e geralmente como resultado de sepsis. A septicemia nem sempre está relacionada com neutropenia, diarreia, distúrbio hidroeletrólítico ou anoproctite grave.

As seqüelas crônicas podem incluir a diminuição da libido, dispareunia, dificuldade de urinar e defecar (ALLAL e col., 1999; VORDERMARK e col., 1999).

Uma pequena percentagem dos pacientes sofre de disfunção esfinteriana com leve ou severa incontinência fecal.

As complicações pós-irradiação que necessitaram da formação de pelo menos colostomia temporária após irradiação com ou sem quimioterapia concomitante (na ausência de recidiva local) variaram de 3 a 6% (MARTENSON, Jr. e col., 1993; UKCCCR, 1996).

Na ocorrência de cirurgia de resgate, o estigma psicossocial associado com a colostomia, pode resultar em depressão, falta de confiança, disfunção sexual, limitação das atividades física e incapacidade de sentir-se adequado no ambiente social (JEPHCOTT e col., 2004).

#### **2.7.4 - Estudos clínicos atuais e novas drogas**

Pelo menos 4 estudos multicêntricos randomizados em câncer de canal anal estão atualmente em desenvolvimento (JAMES e col., 2005) (Ver Tabela 8).

O estudo ACT II do UKCCCR incorpora randomização dupla comparando primeiro, 5-FU + MMC com 5-FU + CP concomitante com irradiação. O segundo randomização, compara dois ciclos adjuvante de 5-FU + CP com nenhuma terapia adjuvante. As doses de irradiação são de 50,4 Gy em 1,8 frações durante 5 semanas sem interrupção.

O estudo do RTOG 9811 randomizou pacientes para irradiação concomitante com 5-FU + MMC versus 2 ciclos de quimioterapia de indução com 5-FU + CP seguido por irradiação concomitante 5-FU + CP. A dose total de radiação foi de 59,4 Gy, sendo inicialmente 45 Gy em frações de 1,8 Gy durante 5 semanas seguidas, sem interrupção, de 14 Gy com frações de 2Gy durante 1,5 semanas.

O estudo do EORTC 22011 compara dose única de MMC e CP semanal concomitante com irradiação versus MMC associada à infusão contínua de 5-FU (durante o período de irradiação) concomitante com irradiação. A dose total de radiação foi de 59,4 Gy, sendo inicialmente 45 GY em frações de 1,8 Gy durante 5 semanas seguidas sem interrupção de reforço com 14 Gy em frações de 2Gy durante 1<sup>1/2</sup> semanas.

A Federação Francesa de Cancerologia Digestiva (FFCD) através do estudo 9804 utiliza também a randomização dupla: na primeira administra-se dois ciclos de quimioterapia de indução com 5-FU e CP e, na segunda, doses diferentes de reforço de irradiação, Em ambos os braços, a dose de irradiação é 45 Gy em 25 frações de 1,8 Gy durante 5 semanas com 2 ciclos de 5-FU e CP na primeira e ultima semana. Duas semanas após, os pacientes recebem 15 ou 20 a 25 Gy de acordo com a randomização e resposta tumoral. A quimioterapia não foi administrada concomitante com o reforço. Muitas drogas já desenvolvidas como a capecitabina, oxaliplatina e irinotecano estão sendo avaliadas em estudos pilotos (ENG, 2006). A observação da expressão forte do fator de crescimento epitelial (EGFR) em amostras tumorais (LE e col., 2005) tem levado à propostas de estudos com inibidores do EGFR no câncer anal.

Estudos moleculares em desenvolvimento provavelmente dirigirão novas propostas de estudo com terapia de alvo molecular.

Tabela 8 - Estudos Clínicos em Desenvolvimento no Carcinoma de Canal Anal					
Estudos	Fase	Braços de Randomização	Radioterapia	Nº Pac	Início
RTOG-9811	III	5-FU+MMC+RXT	45 Gy em in 25 frações	650	out/98
		5-FU+CP indução seguido 5-FU+CP+RXT	10–14Gy for T3–4N+		
ACCORD-3 (FFCD)	III	5-FU+CP indução seguida	45 Gy em in 25 frações	350	out/98
		5-FU+CP+ RXT com reforço RXT baixas dose	seguido		
		5-FU+CP indução seguida	Baixas doses 15Gy em 8 frações		
		5-FU+CP+ RXT com reforço RXT altas dose	ou		
		5-FU+CP+ RXT com reforço RXT baixas dose			
		5-FU+CP+ RXT com reforço RXT altas dose	Altas doses 20-25 Gy em 11–14 frações		
ACT-II	III	5-FU+MMC+RXT	50,4 Gy em in 28 frações	600	jun/01
		5-FU+MMC+RXT + ADJ 2 ciclos de 5-FU+CP	1ª fase 30,6 Gy 17 frações		
		5-FU+CP+ RXT	2ª fase 19,8 Gy 11 frações		
		5-FU+CP+ RXT + ADJ 2 ciclos de 5-FU+CP			
EORTC-22011	III	5-FU+MMC+RXT (2 semanas gap)	36 Gy em in 20 frações (gap)	678	jul/03
		5-FU+MMC+RXT	23,4 Gy em in 13 frações		
		CP+MMC+RXT (2 semanas gap)			
		CP+MMC+RXT			
EXTRA	II	Capecitabina + MMC + RXT	50,4 Gy em in 28 frações	30	jun/04
			1ª fase 30,6 Gy 17 frações		
			2ª fase 19,8 Gy 11 frações		
MDACC-2003-0874	II	Capecitabina + Oxaliplatina + RXT	TX, T1 = 45Gy em 25 frações T2= 55Gy em 30 frações T3–4 = 59Gy em 32 frações.	60	set/04
CP= cisplatina; 5-FU, = 5-fluorouracil; MMC = mitomicina-C;RXT = radioterapia.					

## 2.8 - Tratamento da doença persistente ou recidivada

Geralmente a persistência da doença por um período menor do que 6 meses após o término da quimiorradioterapia é definida como doença residual. Entretanto, a experiência do Hospital Princesa Margaret e outros centros demonstraram que o carcinoma anal pode continuar respondendo até 9 meses depois do término do tratamento (CUMMINGS e col., 1991; TANUM e col., 1993).

Como regra, toda suspeita de câncer residual deve ser confirmada por biópsia. Na ausência de aspectos clínicos suspeitos para câncer, biópsias randômicas no sítio primário foram positivas somente em 2% e a taxa de falso negativo de aproximadamente 11% (NIGRO, 1984a). Evitar biópsias desnecessárias é minimizar o risco de infecção no tecido moles, necrose tecidual e dano na função anal.

Exames freqüentes do paciente no âmbito de um grupo multidisciplinar de tratamento são desejáveis. Às vezes é necessário exame sob anestesia para detectar recidivas precoces e antecipar se a progressão é tecnicamente irressecável. A suspeita de recidiva é alta quando se observa o desenvolvimento de ulcera com margens endurecidas em área previamente cicatrizada, aumento nas dimensões da massa primária ou queixas de dor no canal anal.

O carcinoma de células escamosas diagnosticado após 6 meses da resposta completa com quimiorradioterapia é considerado doença recidivada.

Na suspeita ou recidiva comprovada, os pacientes devem ser reestadiados por TC de tórax, abdômen e pélvis. A RNM pode ser útil para avaliação da pélvis tratada previamente com quimiorradioterapia. Se estes achados de imagem anatômica (TC ou RNM) forem inconclusivos, talvez o PET possa ajudar a distinguir o tumor das anormalidades relacionadas com o tratamento (CLARK e col., 2004).

Para pacientes com doença persistente ou doença local recidivada, a quimiorradioterapia adicional pode ser considerada se a tolerância tecidual não foi alcançada. O RTOG sugere quimiorradioterapia de resgate com reforço de irradiação de 9 Gy concomitante com 5-FU e CP (1g/m<sup>2</sup> D1 a D4 e 100 mg/m<sup>2</sup> D2) (FLAM e col., 1996).

A cirurgia de resgate com RAP é o tratamento preferido para carcinoma de células escamosa do canal anal com doença residual ou localmente recidivada pós quimiorradioterapia. Alguns autores consideram que a ressecção de doença recidivada tenha um prognóstico melhor do que o câncer residual. Na verdade, toda a recidiva local é devida ao câncer residual.

Os pacientes sob a consideração de cirurgia de resgate devem ser submetidos a uma avaliação cuidadosa pré-operatória e reestadiamento da doença. Entretanto, os critérios para se tentar um resgate cirúrgico são declarados com pouca frequência pelos autores. Além disso, os fatores identificáveis no pré-operatório que são prognóstico para o controle em longo prazo, não têm sido estabelecidos. A tomada de decisão neste tipo de paciente é complexa e deve ser feita no âmbito multidisciplinar. A RAP frequentemente requer a participação da cirurgia reconstrutiva na abordagem dos tecidos danificados pela quimiorradioterapia. A morbidade é alta e geralmente relacionada às complicações da ferida perineal como infecções e má cicatrização (ELLENHORN e col., 1994).

Os resultados da RAP ou ressecções mais alargadas envolvendo o intestino distal e estruturas adjacentes variam consideravelmente. As taxas de controle local e sobrevida em 5 anos são obtidas em 30 a 50% dos pacientes adequados para a cirurgia (ELLENHORN e col., 1994; NILSSON e col., 2002; SMITH e col., 2001).

Renehan e cols estudaram 99 pacientes que desenvolveram falhas locais após tratamento inicial com quimiorradioterapia (5-FU+MMC+RXT). As taxas de sobrevida global em 3 e 5 anos foram 46% e 29%, respectivamente. Os fatores independentes para falha local foram: idade  $\geq 70$  anos ( $p < 0,001$ ), doses total de irradiação  $\leq 50$  Gy ( $p = 0,004$ ) e estágio ( $p=0,010$ ) (RENEHAN e col., 2005).

## **2.9 – Situações especiais**

### **2.9.1 - Linfonodos regionais**

As metástases para os linfonodos regionais são controladas com a quimiorradioterapia utilizada para tratamento primário do canal anal. Os pacientes com metástases linfonodal têm taxas de sobrevida em 5 anos inferiores em até 20%

se comparado com as taxas dos pacientes com linfonodos negativos. As taxas de controle da doença para radioterapia exclusiva ou quimiorradioterapia são de 65% e 90%, respectivamente (MINSKY BD e col., 2001).

As metástases pélvicas são geralmente diagnosticadas radiologicamente e a resposta à irradiação e a quimioterapia pode ser monitorizada por exames de imagem. A taxa de controle local é geralmente igual ou superior a 80%. Mesmo as grandes massas pélvicas respondem a quimiorradioterapia. Os casos de resposta incompleta são suficientes para se indicar ressecção cirúrgica.

As metástases sincrônicas para linfonodos inguinais confirmadas histologicamente são controladas por quimiorradioterapia. Quando as metástases não são fixas a pele ou a estruturas profundas, as taxas de controle local são semelhantes às pélvicas (CUMMINGS e col., 1991; GERARD e col., 2001).

Os pacientes com doença inguinal recidivada ou metacrônica, a dissecação linfonodal convencional pode não controlar a doença em metade deles (GERARD e col., 2001).

A dissecação dos linfonodos inguinais em área irradiada está associada com significativa morbidade na ferida devido ao seroma e infecção. Tais pacientes estão em risco aumentado de significantes problemas de cicatrização da ferida e linfedema crônico. Em áreas altamente irradiadas, o fechamento com a rotação de retalho músculo cutâneo pode diminuir a morbidade.

A quimioterapia e a radioterapia podem ser oferecidas como uma alternativa se a área linfonodal não alcançou um nível de tolerância permitido à irradiação.

Devido à morbidade da dissecação linfonodal a linfadenectomia inguinal dos linfonodos clinicamente normais não é recomendada (STEARNS e col., 1980).

A irradiação eletiva de áreas de linfonodos inguinais normais está associada com morbidade pequena, particularmente com doses mais baixas de quimiorradioterapia. O risco de falha linfonodal tardia no campo irradiado também está reduzida e é menor do que 5%.

Embora a técnica de linfonodo sentinela pareça ser uma ferramenta para refinar os protocolos de tratamento, ela poderá ser ultrapassada por outras técnicas não invasivas como o PET, tomografia computadorizada com emissão única de fóton e ressonância magnética com ou sem agentes contrastados superparamagnéticos (SATO e col., 2005).

---

### 2.9.2 - Doença metastática

As metástases extrapélvicas têm sido relatadas em até 20% dos pacientes, tendo como sítios mais comuns os linfonodos à distância, fígado e pulmões. À medida que se melhora o controle locoregional com a terapia multimodal será necessário aprimorar o tratamento para as metástases à distância para aumentar a sobrevida a longo prazo.

No grupo de pacientes tratados com quimiorradioterapia (5-FU+MMC) do estudo UKCCCR, vinte e sete por cento (21/77) possuíam metástases à distância quando faleceram dos seus cânceres (UKCCCR, 1996e). Os estudos randomizados do UKCCCR e EORTC demonstraram que as metástases a distância se desenvolveram após a quimiorradioterapia em 10% a 17% dos pacientes, respectivamente (BARTELINK e col., 1997; UKCCCR, 1996). Uma revisão dos estudos retrospectivos demonstrou que após o diagnóstico das metástases extrapélvicas, a sobrevida mediana variou de 8 a 12 meses (FAIVRE e col., 1999).

A combinação de 5-FU+CP é mais ativa para o tratamento da doença metastática, como também, a única mais publicada. As respostas completas são raras e a duração de resposta é freqüentemente curta (AJANI e col., 1989; FAIVRE e col., 1999). Alguns relatos de caso descrevem a atividade de agentes únicos como carboplatina, doxorubicina e irinotecano (EVANS e col., 1993; FISHER e col., 1978; GRIFAICHI e col., 2001).

A ressecção de metástases hepática ou pulmonar pode ser considerada se as metástases são solitárias ou em pequeno número. O tumor primário deve estar controlado e o intervalo livre da doença acima de 2 anos (CLARK e col., 2004). Entretanto, recente análise de ressecção hepática em carcinoma de células escamosas metastático para o fígado evidenciou que o carcinoma anal apresentava a pior taxa de sobrevida livre de doença e global pós ressecção (Pawlik e col., 2007).

### 2.9.3 - Paciente com HIV positivos

Com os avanços da HAART, a expectativa de vida dos pacientes com HIV tem-se estendido grandemente. Como conseqüência, todos os pacientes com contagem de CD4 > 200 ul e ausência de sinais ou sintomas de qualquer doença associada ao AIDS, devem ser tratados com dose plena de quimiorradioterapia. As toxicidades agudas induzidas pelo tratamento combinado podem ser maiores nos pacientes HIV+ que utilizaram dose acima de 30 Gy e que submeteram a quimiorradioterapia com intento curativo, especialmente com irradiação (HOFFMAN e col., 1999; PEDDADA e col., 1997).

A relação entre a tolerância ao tratamento e a contagem de CD4 foi avaliada somente em pequenos estudos observacionais antes da era HAART. Os pacientes com contagem de CD4 abaixo de 200 cels/microL necessitaram de hospitalização em decorrência da mielossupressão, diarreia, descamação úmida da pele e colostomia (resgate ou complicações terapêutica). Entretanto, na era HAART, duas séries com um total de 42 pacientes não demonstrou relação significativa entre a contagem de CD4 e toxicidade relacionada ao tratamento (mesmo com contagem de CD4 entre 200 a 300 cels/microL) (BLAZY e col., 2005; STADLER e col., 2004).

De interesse particular, dados pré-clínicos sugerem que inibidores da protease do HIV não somente servem para diminuir a replicação do HIV, como também podem ter um papel como terapia anti-angiogênica e promover radiosensibilização (GERVAZ e col., 2004; SGADARI e col., 2002).

# OBJETIVOS

## **1. – OBJETIVOS**

### **1.1. Objetivo Primário**

Avaliar, de forma retrospectiva, a sobrevida livre da doença, livre de colostomia e sobrevida global dos pacientes com carcinoma localizado do canal anal tratados com quimiorradioterapia baseada em MMC ou CP, ou tratado com radioterapia exclusiva.

### **1.2. Objetivo Secundário**

Análise dos fatores predictivos para resposta clínica e de fatores de prognósticos

# MATERIAL E MÉTODOS

## **4 – MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 - Quimioterapia baseada em Mitomicina-C ou Cisplatina concomitante com radioterapia no tratamento de pacientes com carcinoma do canal anal.**

#### **4.1.1 – Pacientes**

Entre o período de 1987 e 2000, um total de 201 pacientes com carcinoma localizado de canal anal foi admitido no INCA para tratamento com quimiorradioterapia. Uma parte desta amostragem de pacientes originou-se de dois estudos clínicos: um estudo de fase II (CORREA JH, 1991) e outro randomizado de fase III. Em particular, o estudo randomizado, iniciou-se no ano de 1991 e comparava o uso de quimiorradioterapia baseada em MMC com quimiorradioterapia baseada em CP. Devido às dificuldades conhecidas de se conduzir estudos randomizados em instituição única naquela época, o estudo foi cancelado. Entretanto, todos os pacientes que se apresentaram posteriormente ao término do estudo ao departamento de oncologia, continuaram a seguir os roteiros de tratamento do protocolo e foram submetidos a regimes quimioterápicos de MMC ou CP mediante a livre escolha do médico.

Vinte e dois pacientes foram excluídos da análise subsequente: 2 com doença metastática, 7 pacientes incapazes de tolerar quimioterapia ou baixa capacidade funcional, 3 tipos histopatológicos incomuns (adenocarcinoma, melanoma e células pequenas), 5 pacientes com carcinomas exclusivos da margem anal, 2 pacientes com cirurgia prévia, 2 HIV positivos e 1 paciente com história recente de câncer de mama.

#### **4.1.2 - Avaliação clínica e estadiamento**

Avaliação clínica inicial foi feita com o paciente na posição fetal com exame digital anal, parede retal, septo reto vaginal e anoscopia. Logo após, os pacientes submetiam a proctoscopia através de proctoscópio rígido, quando possível. Em alguns casos, quando o exame era doloroso, fazia-se uso de anestesia geral.

A área inguinal foi examinada através da palpação manual e realização de punção aspirativa em linfonodos suspeitos. Caso a punção aspirativa fosse negativa, uma biópsia excisional de linfonodo era obtida. Os exames de imagens através de ultrassonografia (US) do abdômen superior e pelve e radiografia simples de tórax foram realizados em todos os pacientes. A tomografia computadorizada (TC) foi utilizada somente em casos de interpretação dúbia.

Todos os pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal comprovados por biópsia, foram revistos pelo Serviço de Patologia do INCA.

#### 4.1.3 - Regimes Quimiorradioterápicos

A quimioterapia foi administrada concomitante com a irradiação e consistia de 2 ciclos durante a primeira semana e a quinta semana. Cada paciente recebeu um cateter endovenoso via subclávia com lúmen único para infusão das drogas.

O quimioterápico fluorouracil foi administrado em infusão contínua na dose 750-1000 mg/m<sup>2</sup> por dia por 5 dias, seguido da CP na dose de 100mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia de cada ciclo ou, MMC na dose de 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia do primeiro ciclo. A radioterapia foi iniciada no mesmo dia, com acelerador linear (6 ou 15MeV) com 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. O ultra-som pélvico foi usado para avaliar a profundidade dos linfonodos. Uma dose diária de 1,8 Gy foi administrada por meio de dois campos, antero-posteriores e póstero-anteriores opostos (AP/PA) ou através da técnica em caixa de 4 campos. Uma dose total de 4140 a 4500 cGy em 23 a 25 frações durante o período de 5 semanas foi preconizada. Os pacientes com doença persistente no sítio primário e com linfonodos clinicamente comprometidos receberam dose de reforço com irradiações após um descanso de 2 semanas. O reforço foi empregado independente do regime 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 20Gy. O campo de irradiação abrangia o tumor primário e os linfonodos inguinais metastaticamente envolvidos. Uma margem de 2,5cm de tecido normal entre o tumor primário e o limite do campo foi necessária para os campos de reforço. No tumor primário optou-se entre campos múltiplos com fótons

ou campo direto no períneo com o paciente na posição de litotomia. A dose total cumulativa no sítio primário e linfonodos metastaticamente comprometidos foi de 55,8Gy a 59,4Gy, administrada em 33 frações, num período total de tratamento de 60 dias. A dose mediana total de irradiação foi de 55,8Gy.

#### **4.1.4 - Seguimento e Estatística**

Pacientes foram examinados semanalmente durante a quimiorradioterapia, mensalmente após o término do tratamento até que uma resposta clínica fosse confirmada. Após este período, os pacientes eram avaliados rotineiramente a cada 3 a 6 meses.

Nas visitas de seguimento dos dois primeiros anos, a história clínica e o exame físico foram realizados trimestralmente e os exames de imagens com ultrassonografia abdomino-pélvica e radiografia do tórax, semestralmente. Uma avaliação da resposta tumoral foi recomendada 2 meses após o término do tratamento. As biópsias pós-tratamento eram feitas quando ao exame físico ou de imagem se identificavam aumento ou persistência das lesões ou lesão primária acompanhada de ulceração na mucosa.

A recidiva foi definida como locoregional se estivesse localizada no canal anal, parede periretal e latero-pélvica, períneo ou linfonodos inguinais ou pélvicos. Todas recidivas locoregionais foram confirmadas por biópsia. Outros sítios de recidiva foram classificados como metástases á distância.

O tempo decorrido para a ocorrência de falha locoregional teve seu início na data da resposta completa clínica ou patológica até a identificação de recidiva ou até a data do ultimo seguimento. Os pacientes que nunca alcançaram controle locoregional após quimiorradioterapia foram considerados como falhas de tratamento na data do término do mesmo. Os pacientes que por quaisquer motivos necessitaram de colostomia, RAP ou exenteração foram considerados como falhas de tratamento na data de suas respectivas cirurgias. O tempo para colostomia foi medido da data do início do tratamento até o dia desta cirurgia. A sobrevida livre de colostomia (SLC) foi mensurada do dia do início do tratamento até a colostomia, morte, ou ultima avaliação de seguimento (se o paciente estava vivo sem cirurgia).

A sobrevida livre de doença (SLD) foi medida da data do início da quimiorradioterapia até a ocorrência da falha locoregional (como citado anteriormente), metástases a distância, segundo tumor primário ou morte por qualquer causa. Se nenhum destes eventos ocorreu, a sobrevida livre de doença era mensurada até a data da última avaliação de follow-up. A sobrevida global (SG) foi medida da data de entrada no estudo até a morte por qualquer causa ou última análise de seguimento. As sobrevidas livres de doença, de colostomia e sobrevida global foram calculadas de acordo com o método de Kaplan – Méier (KAPLAN EL E MEIER P, 1958).

O teste de *logrank* foi utilizado para comparar as taxas de sobrevidas (BLAND e col., 2004). Diferenças entre proporções foram testadas usando o teste de  $\chi^2$  e, entre as médias, a análise de variância. Análises univariadas através do teste de *logrank* avaliaram a significância estatística da idade, sexo, raça, classificação T, classificação N, histologia e grau de diferenciação, regime quimioterápico e duração do tratamento. As análises multivariadas foram efetuadas utilizando o modelo de regressão de Cox (COX DR, 1972).

## **4.2 - Radioterapia como modalidade única de tratamento no carcinoma de canal anal em pacientes idosos**

### **4.2.1 – Pacientes**

#### **Pacientes**

Entre 1987 e 2000, cinquenta e dois pacientes com o diagnóstico de carcinoma localizado de canal anal e com idade avançada foram analisados retrospectivamente. Os pacientes com idade avançada foram definidos como idade superior ou igual a 70 anos. Dezoito pacientes foram excluídos da análise subsequente: 3 com metástases hepáticas, 1 com tipo histopatológico melanoma, 2 pacientes com carcinomas exclusivos da margem anal, 6 pacientes com cirurgia prévia (excisão local ou RAP), 1 HIV positivos, 3 pacientes com quimiorradioterapia somente com 5-FU e 2 pacientes com doses de radioterapia paliativa inferior a 2000 cGy.

A análise da eficácia e toxicidade foi limitada a 34 pacientes submetidos à radioterapia exclusiva com intuito de preservação esfinteriana anal.

#### 4.2.2 - Avaliação pré-tratamento

A abordagem clínica inicial incluía o exame físico, avaliação do tumor através do toque retal e vaginal seguido de proctoscopia (quando possível). Na impossibilidade do toque retal, a avaliação local da extensão tumoral era feita sob anestesia geral.

Um exame da área inguinal pelo método palpatório e aspiração com agulha fina para análise citológica dos linfonodos clinicamente suspeitos. Caso negativo, uma biópsia excisional de um linfonodo era obtida.

A ultrassonografia (US) abdômino – pélvica, radiografia de tórax PA e perfil foram realizados em todos os pacientes e, a tomografia computadorizada (TC), nos casos de interpretação dúbia.

#### 4.2.3 - Técnicas de Radioterapia

Um total de 34 pacientes recebeu radioterapia com feixes externos (EBRT) com intento curativo. A irradiação pélvica foi administrada através da técnica de campos AP-PA ou por quatro campos, com inclusão dos linfonodos inguinais laterais dentro do campo AP/lateral, mas não no campo PA.

A borda superior do campo pélvico inicial estava situada entre L5-S1 e a inferior incluía o ânus com uma margem mínima de 2,5 cm ao redor do tumor. A borda lateral do campo AP incluía os linfonodos inguinais laterais e era determinada pelos limites ósseos. A borda lateral do campo PA estendia até 2 cm lateralmente à incisão ciática maior.

A dose pélvica programada foi de 45 Gy em 25 frações de 1,8 Gy, durante 35 dias (1º curso) como também a irradiação profilática bilateral inguinal (mediais e laterais).

Para a EBRT várias energias com fótons foram utilizadas através de acelerador linear: 1,25 MV (n=11 pacientes), 10 MV (n= 10 pacientes) e 18 MV

(n=13 pacientes). Na irradiação profilática dos linfonodos um campo anterior envolvia os linfonodos inguinais, enquanto que, os campos laterais e posteriores os excluía. Por este motivo, a dose nos linfonodos inguinais foi suplementada diariamente com feixes externo de elétrons, utilizando campos anteriores direito e esquerdo para alcançar a porção profunda deste linfonodos.

Os pacientes com doença persistente no sítio primário e regiões linfonodais clinicamente comprometidas receberam reforço radioterápico após interrupção planejada de 2 semanas (*gap*) das irradiações (2º curso). Uma margem de 2,5cm de tecido normal entre tumor e o limite do campo foi necessário para campos de reforço. Para efetuar o reforço no tumor primário, optou-se em especial, entre campos múltiplos com fótons ou um campo de períneo direto, com o paciente na posição de litotomia. As fontes de energia utilizadas através de acelerador linear foram: 1,25 MV (n=13 pacientes), 10 MV (n= 2 pacientes), 12 MV (2 pacientes) e 18 MV (n=7 pacientes).

#### **4.2.4 - Seguimento e análise estatística**

Uma avaliação da resposta tumoral foi realizada 2 meses após o término da radioterapia de reforço. As biópsias pós-tratamento foram realizadas quando o exame físico ou de imagem mostravam lesões aumentadas, persistentes, ou lesões acompanhadas de ulceração na mucosa.

A recidiva foi definida como locoregional se estivesse localizada no canal anal, parede periretal e latero-pélvica, períneo ou linfonodos inguinais ou pélvicos. A maioria das recidivas locoregionais foram confirmadas por biópsia. Outros sítios de recidiva foram classificados como metástases á distância.

O tempo decorrido para a ocorrência de falha locoregional teve seu início na data da resposta completa clínica ou patológica, até a identificação de recidiva ou data do último seguimento. Os pacientes que nunca alcançaram controle locoregional após radioterapia foram considerados como falha ao tratamento na data do término do mesmo. Os pacientes que por quaisquer motivos necessitaram de colostomia, RAP ou exenteração foram considerados como falhas de tratamento na data de suas respectivas cirurgias. O tempo para colostomia foi medido a partir da data do início do tratamento até o dia desta cirurgia. A sobrevida livre de colostomia

(SLC) foi mensurada do dia do início do tratamento até a colostomia, morte, ou última avaliação de seguimento (se o paciente estava vivo sem cirurgia).

A sobrevida livre de doença (SLD) foi medida a partir da data do início da quimiorradioterapia até a ocorrência da falha locoregional (como citado anteriormente), metástases à distância, segundo tumor primário ou morte por qualquer causa. Se nenhum destes eventos ocorresse, a sobrevida livre de doença seria mensurada até a data da última avaliação de seguimento. A sobrevida global (SG) foi medida a partir da data do início do tratamento até a morte por qualquer causa ou última análise de seguimento. A sobrevida global específica foi mensurada a partir da data do início do tratamento até a morte por carcinoma de canal anal ou último seguimento. A SLD, SLC e SG foram calculadas de acordo com o método de Kaplan – Méier (KAPLAN EL E MEIER P, 1958). O teste de *logrank* foi utilizado para comparar as taxas de sobrevidas (BLAND e col., 2004). Diferenças entre proporções foram testadas usando o teste de  $\chi^2$  e, entre as médias, análise de variância.

# RESULTADOS

## 5. Resultados

### 5.1. Quimioterapia baseada em Mitomicina-C ou Cisplatina concomitante com radioterapia no tratamento de pacientes com carcinoma do canal anal.

#### 5.1.1. Pacientes

O tempo mediano de seguimento foi de 83 meses (variação 3-179 meses). Todos os eventos observados até julho de 2005 foram incluídos na análise. De 179 casos disponíveis para análise, 113 pacientes (63%) foram reportados como vivos. Oitenta e seis foram encaminhados para quimiorradioterapia com RXT/5-FU/CP e noventa e três pacientes para RXT/5-FU/MMC. A proporção de masculino/feminino foi de 8:1 com uma idade mediana de 58 anos (variação, 35-77 anos).

A classificação histológica dos tumores primários incluiu: 17 (9,5%) basalóide, 6 (3,3%) cloacogênicos e 156 (87,2%) carcinomas de células escamosas. A graduação dos tumores de acordo com os critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi a seguinte: bem diferenciado ou G1 em 10 pacientes, moderadamente diferenciado ou G2 em 118 pacientes, pouco diferenciado em 21 e desconhecida 7 pacientes.

Pelos critérios de estadiamento TNM da União Internacional Contra o Câncer de 1987, (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC), 1987) o grupo de MMC apresentou: 5 pacientes com tumores TX, 3 com T1, 26 com T2, 24 tinham T3 e 35 tinham T4. As linfadenopatias foram detectadas clinicamente em trinta e três pacientes (35,5%) e estadiadas como N2 em 21 pacientes e N3 em 12.

No grupo de CP, 3 pacientes apresentaram tumores primários TX, 3 com T1, 34 com T2, 21 com T3 e 25 com tumores T4. O comprometimento de linfonodos periretais e inguinais foram evidenciados clinicamente em trinta e um pacientes (36%) e estadiados como N1 em 3 pacientes, N2 em 18 pacientes e 10 pacientes com N3.

As características pré-tratamento dos pacientes de ambos os grupos são apresentadas na tabela 1. Não houve um desequilíbrio significativo na distribuição da idade, sexo e tipo histológico nos dois grupos de tratamento. Um número maior de pacientes foi observado no grupo MMC com lesões T4 ( $p = NS$ ).

<b>Tabela 9 - Comparabilidade de grupos de tratamento</b>		
<b>Características</b>	<b>CP</b>	<b>MMC</b>
	<b>(n=86)</b>	<b>(n=93)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	14 (16,3%)	8 (8,6%)
Feminino	72 (83,7%)	85 (91,4%)
<b>Idade mediana (faixa) anos</b>	55 (31-75)	58 (35-77)
<b>Histologia</b>		
Carcinoma de células escamosas	77 (89,5%)	79 (85%)
Bem diferenciado	5	5
Moderadamente diferenciado	62	56
Pouco diferenciado	8	13
Diferenciação desconhecida	2	5
Cloacogênico	3	3
Basalóide	6 (8,1%)	11 (11,8%)
<b>Estágio† (UICC-1987)</b>		
<b>Tumor</b>		
Tx	3 (3,5%)	5 (5,4%)
T1	3 (3,5%)	3 (3,2%)
T2	34 (39,5%)	26 (28%)
T3	21 (24,4%)	24 (25,8%)
T4	25 (29,1%)	35 (37,6%)
<b>Nodal</b>		
Nx	1 (1%)	1 (1%)
N0	54 (62,7%)	59 (64,5%)
N1	3 (3,5%)	0 (0%)
N2	18 (21%)	21 (22,6%)
N3	10 (11,6%)	12 (12,9%)

### 5.1.2 - Duração do tratamento

A duração total de tratamento foi planejada para 60 dias. A duração mediana de tratamento para o grupo de CP foi de 63 dias e para o grupo MMC de 64 dias. O período de tratamento foi superior a 75 dias em 28 pacientes (30%) do grupo da MMC e 24 pacientes (28%) do grupo CP (tabela 10). O prolongamento do período

de tratamento foi devido a toxicidades (dermatite, hematológica, gastrintestinal e eventos cardíacos e cerebrais), não comparecimento e causas administrativas. Setenta e um por cento dos pacientes (71%) terminaram seus tratamentos no período planejado de 60 dias.

Sessenta por cento dos pacientes receberam dose total de RXT de 55,8 Gy ou superior em ambos os grupos (56/93 pacientes do grupo MMC e 51/87 do grupo CP). A dose total de RXT entre 41,4 Gy e 50,4 Gy foi administrada em trinta e sete pacientes (40%) do grupo MMC e trinta e três pacientes (38,3%) do grupo CP. Dois pacientes do grupo da CP receberam 34,2Gy e 37,2Gy e, foram descontinuados da RXT devido à toxicidade cutânea severa (G4). Dois ciclos de quimioterapia foram administrados a 85% dos pacientes (88,3% no grupo CP e 81% no grupo MMC). As razões principais que impediram o recebimento do segundo ciclo (17 no grupo MMC e 10 no grupo CP) foram recusa do paciente (3), idade acima de 75 anos (5), toxicidade não hematológica (7), toxicidade hematológica (6), capacidade funcional baixa (1), câncer de mama tratado há 8 anos antes do carcinoma anal (1), progressão da doença (1) e causas administrativas (3). Houve duas mortes por toxicidade hematológica no grupo da CP e nenhuma no grupo MMC

<b>Tabela 10 – Tratamentos administrados em ambos os grupos</b>		
	<b>CP</b>	<b>MMC</b>
<b>Dose total de radioterapia*</b>		
4140 a 4500 cGy	26 (30%)	29 (31%)
5580 ou acima	50 (58%)	56 (60%)
<b>Quimioterapia</b>		
Primeiro ciclo	86 (100%)	93 (100%)
Segundo ciclo	76 (88,3%)	76 (81,7%)
<b>Duração da radioterapia (planejado: 60 dias)</b>		
≤ 75 dias	62 (72%)	65 (70%)
> 75 dias	24 (28%)	28 (30%)
* 03 pacientes do grupo de CP foram tratados com dose de irradiação inferior a 4140 cGy. Sete pacientes no grupo CP e 08 grupo MMC foram tratados com doses de radiação entre 46 e 55 Gy		

### 5.1.3 - Resposta a quimiorradioterapia e falha locoregional

Dos 177 pacientes avaliáveis, cento e vinte e nove pacientes (72%) alcançaram uma resposta completa ao tratamento inicial. As taxas de resposta completa (RC) foram semelhantes em ambos os grupos, CP = 72% e MMC = 71,4%. A maioria deles (68%) recebeu radioterapia de reforço. Os fatores predictivos testados para resposta completa foram: idade, sexo, estadios T e N+, tipo e número de ciclos de quimioterapia, dose total e duração do período da radioterapia. Somente o sexo masculino teve um impacto negativo para resposta completa clínica (RR = 1,50, 95% CI 0,98 -- 2,30,  $p = 0,01$ ). O estadios N+ alcançou significância intermediária (RR=1,20, 95% CI. 0,97 --1,48,  $p = 0,06$ ).

As falhas loco regionais isoladas foram observadas em 60 pacientes (31 no grupo CP e 29 no grupo MMC). Quarenta e quatro pacientes tiveram respostas incompletas (22 no grupo CP e 22 no grupo MMC) e 16 falharam após obtenção de resposta completa (9 no grupo CP e 7 no grupo MMC). A taxa de falha locoregional foi de 32,9% em 5 anos e o tempo mediano para falha locoregional foi de 14 meses (variação de 2 meses a 115 meses). As taxas de falha locoregional em 5 anos para os 59 tumores T3/T4 do grupo de MMC foram de 32,2% contra 41,3% dos 46 tumores T3/T4 do grupo de CP (HR = 0,86 e 95% CI. 0,57 -- 1,30,  $p = 0,49$ ).

A cirurgia de resgate foi possível em 39 (65%) pacientes (15 no grupo CP e 24 no grupo MMC). Somente 13 (33,3%) pacientes foram controlados localmente após tratamento de resgate. Vinte e seis pacientes (66,6%) não responderam ao tratamento de resgate e apresentaram falhas locoregionais isoladas (13 pacientes), falhas à distância isolada (6 pacientes) ou ambas (5 pacientes). Dois pacientes morreram de complicações pós-operatórias. A taxa global de controle da doença locoregional pélvica no período de 5 anos, incluindo o resgate cirúrgico, foi de 73,7%. A taxa de sobrevida global em 5 anos pós-RAP para os pacientes com doença persistente ou recidivada foi de 28%.

No número global de pacientes, as metástases à distância desenvolveram-se em 30 pacientes (16,7%). Nove destes casos foram isoladas e ocorreram sem outra evidência de doença. Os sítios de falhas a distância foram distribuídos segundo a

tabela 11. Noventa por cento de todas as metástases à distância desenvolveram-se em pacientes com doença classificada como T3/T4 ou N2/N3. As taxas de sobrevida livre de metástases à distância em 10 anos foram de 77% para o grupo CP e 73% para o grupo MMC.

<b>Tabela 11 - Sítios de falha a distância</b>			
	<b>CP</b>	<b>MMC</b>	<b>Total</b>
<b>Hepática</b>	4	4	8
<b>Pulmão</b>	3	1	4
<b>Óssea</b>	1	2	3
<b>Cutânea</b>	—	3	3
<b>Vulva</b>	—	2	2
<b>Parede abdominal</b>	1	—	1
<b>Linfonodos</b>			
<b>Retroperitônio</b>	3	1	4
<b>Para-aórtico</b>	1	2	3
<b>Cervical + Supra-clavicular</b>	1	1	2
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>30</b>

#### 5.1.4 - Taxas de colostomia

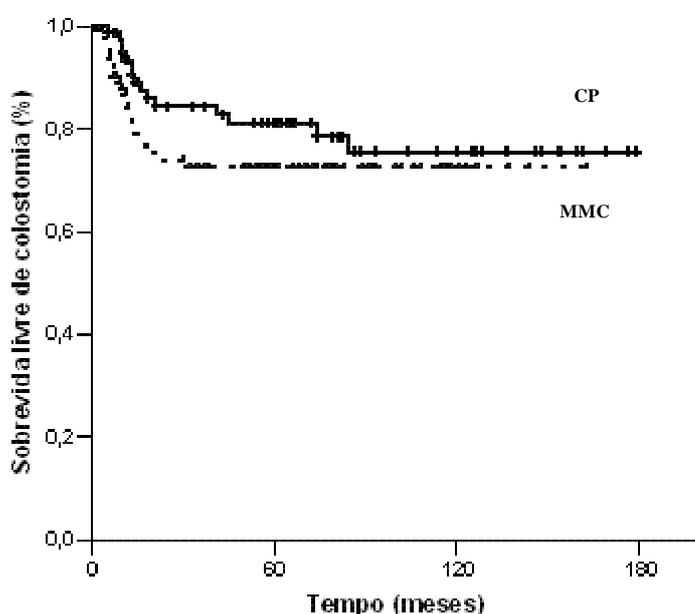
Dos 86 pacientes que receberam 5-FU + CP+RXT, 20 pacientes (23,2%) necessitaram de colostomias, RAP ou procedimentos cirúrgicos mais extensos. No grupo que recebeu MMC, 27 (29%) foram submetidos a procedimentos cirúrgicos semelhantes.

Todas as intervenções cirúrgicas serão denominadas como colostomias nas discussões e tabelas subseqüentes. Dois pacientes faleceram após suas cirurgias: um do grupo da MMC devido a complicações neurológicas após hemorragia subaracnóidea (manipulação de cateter peridural simultâneo ao uso de heparina subcutânea) e outro (do grupo CP) com abscesso pélvico e septicemia. Após 2 anos, o número de pacientes que necessitaram de colostomia foi pequeno, incluindo 3 pacientes em risco no grupo CP e 1 paciente em risco no grupo MMC. Nossos dados mostram uma tendência de acréscimo nas taxas de colostomia entre os

pacientes com tumores T3/T4 quando comparado aos tumores primários T1/T2. (p=0,06).

O tipo de regime quimioterápico não teve impacto nas taxas de sobrevida livre de colostomia (Fig 2). Em 10 anos, uma estimativa de que 73% dos pacientes que recebeu CP estavam vivos sem colostomia, quando comparados com 62% dos pacientes que receberam MMC (p=0,295).

Fig.2 – Sobrevida livre de colostomia para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em CP e quimiorradioterapia baseada em MMC C (p=0,29).



### 5.1.5 - Sobrevida e fatores prognósticos

Até Julho de 2005, haviam ocorrido 66 mortes (37 MMC, 29 CP). A curva de sobrevida global esta demonstrada na figura 3. Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,32), entre os dois tipos de tratamentos empregados (sobrevida global atuarial em 10 anos para MMC = 53% e CP = 49%). As taxas de sobrevida livre de doença não foram significativas entre os dois grupos, (p= 0,98). Para 5 e 10 anos foram estimados que 52% dos pacientes do grupo de MMC estavam vivos e sem evidência da doença quando comparados com 54% do grupo que recebeu CP (figura 4).

Fig 3. Sobrevida global para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em CP e quimiorradioterapia baseada em MMC ( $p=0,25$ ).

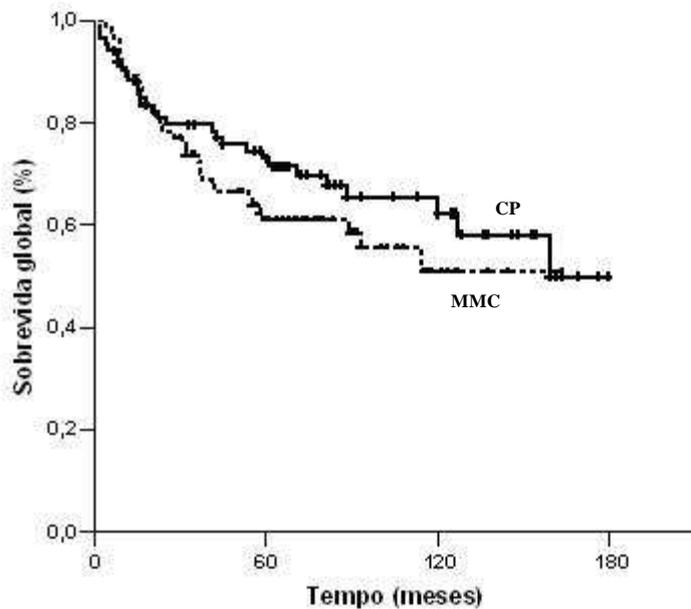
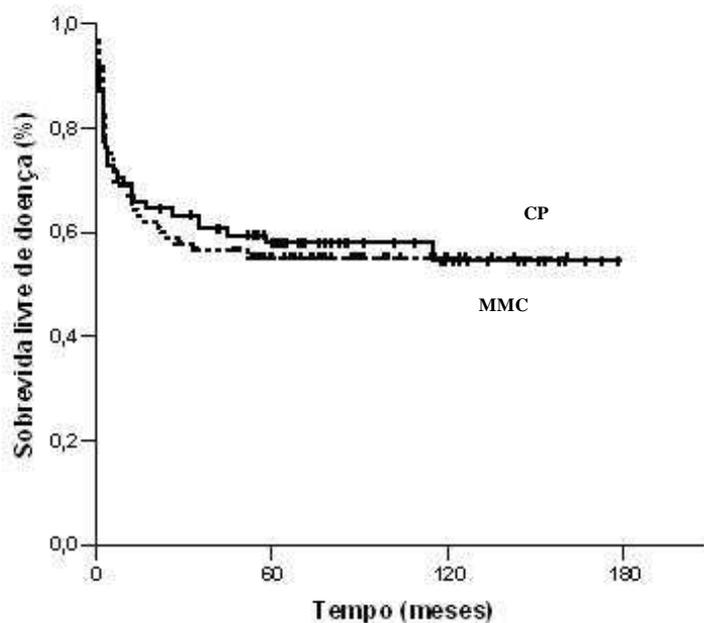


Fig 4, Sobrevida livre de doença para os pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em CP e quimiorradioterapia baseada em MMC ( $p=0,98$ ).



Após análise univariada, dentre os diferentes parâmetros de prognóstico relacionados com as características tumorais e demográfica dos pacientes, apenas o sexo masculino, tumores T3/T4 e de linfonodos clinicamente comprometidos tiveram

impacto na sobrevida. As variáveis relacionadas com a quimiorradioterapia tais como: período de tratamento com irradiação inferior a 75 dias e ciclo único de quimioterapia, tiveram influencia negativa sobre sobrevida (tabela 12).

Já na análise multivariada, o sexo masculino ( $p=0,042$ ) e doença localmente avançada T3/T4 ( $p<0,0001$ ) permaneceram estatisticamente significativos para sobrevida livre de doença. Mantiveram-se estatisticamente significantes para a sobrevida global a doença localmente avançada T3/T4 ( $p=0,03$ ) e comprometimento linfonodal clínico ( $p=0,04$ ) (tabela 13).

<b>Tabela 12 – Associação dos Fatores de Risco com a Sobrevida livre de doença e livre de colostomia e Sobrevida Global – Análise Univariada</b>						
Fatores	Sobrevida livre de Doença - 10 anos		Sobrevida livre de Colostomia - 10 anos		Sobrevida Global 10 anos	
	%	Valor de P	%	Valor de P	%	Valor de P
<b>Idade</b>						
< 60	55%	0,57	67%	0,48	46%	0,14
> 60	50%		73%		52%	
<b>Sexo</b>						
Masculino	38%	0,06	46%	0,12	27%	0,25
Feminino	55%		52%		52%	
<b>Histologia</b>						
Células Escamosas						
Bem + moderado	53%	0,87	68%	0,71	46%	0,74
Pouco + cloacogênico	41%		67%		44%	
<b>T estadio</b>						
T1 e T2	67%	0,006	78%	0,001	55%	0,001
T3 e T4	44%		62%		42%	
<b>N estadio</b>						
N0	60%	0,01	75%	0,09	55%	0,002
N+	41%		58%		35%	
<b>Dose total Radioterapia</b>						
4140 a 4500	62%	0,21	83%	0,09	59%	0,51
5580 ou acima	49%		64%		41%	
<b>Duração Radioterapia</b>						
≤ 75 dias	49%	0,06	67%	0,20	45%	0,35
> 75 dias	64%		64%		59%	
<b>Quimioterapia</b>						
MMC	52%	0,89	65%	0,19	53%	0,32
CP	54%		73%		49%	
<b>Ciclos de Quimioterapia</b>						
1 ciclo	30%	0,01	51%	0,03	49%	0,02
2 ciclos	58%		72%		47%	

Tabela 13 – Análise Multivariada						
	Sobrevida livre de Doença – 10 anos			Sobrevida Global - 10 anos		
	Valor de p	Risco relativo	95% CI	Valor de p	Risco relativo	95%CI
Masculino	p=0,04	2,20	(1,02 - 4,70)	NA	NA	NA
Diâmetro T > 5cm	p<0,0001	1,73	(1,29 - 2,33)	p=0,03	1,33	(1,01 - 1,76)
Comprometimento Nodal	p=0,21	1,14	(0,92 - 1,42)	p=0,04	1,23	(1,00 - 1,50)
RXT < 75 dias	p=0,32	0,75	(0,42 - 1,33)	NA	NA	NA
Ciclo único de QT	p=0,43	0,75	(0,37 - 1,52)	p=0,44	0,76	(0,39 - 1,49)

NA – não avaliado; p = nível de significância estatística.

### 5.1.6 – Toxicidades

A tabela 14 lista as toxicidades  $G \geq 2$  (CTC versão 3,0) observadas em cada grupo de tratamento. As toxicidades não hematológicas como diarreia, estomatite, epitelite foram semelhantes em ambos os grupos.

De forma geral, 6% (5 de 86) dos pacientes no grupo CP demonstraram toxicidade grau IV e dois (2,3%) toxicidade grau V (fatal). A causa morte de ambos pacientes foi por sepse neutropênica. Uma das mortes tóxicas do grupo CP poderia estar relacionada à deficiência de dihidropirimidina dehidrogenase (DPD). Nenhum dos pacientes necessitou de colostomia paliativa para toxicidades relacionada ao tratamento como estenose do canal anal ou incontinência fecal severa.

Tabela 14 – Toxicidade aguda – Nível $\geq 2$ (CTC – 3.0)				
	CP		MMC	
Tipo de toxicidade	n	(%)	n	(%)
Estomatite	18	(21)	16	(17)
Diarreia	27	(31)	29	(31)
Náuseas	40	(46)	33	(34)
Vômito	38	(44)	20	(21)
Dermatite	62	(72)	66	(71)
Leucopenia	12	(14)	8	(8,6)

## **5.2. Radioterapia como modalidade única de tratamento no carcinoma de canal anal em idosos**

### **5.2.1. Características dos pacientes**

O tempo mediano de seguimento foi de 60 meses (variação 4-179). Todos os eventos observados até julho de 2005 foram incluídos na análise. Aproximadamente 47% dos pacientes (16/34) tiveram o seguimento inferior a 24 meses. A maioria destes pacientes (75%) faleceu ou estava com doença em franca progressão.

Dos 34 casos disponíveis para análise, 11 pacientes (32%) foram reportados como vivos sem doença.

A razão masculino/feminino foi de 7,5:1 com uma idade mediana de 76 anos (variação, 70-87). As características pré-tratamento dos pacientes estão listadas na tabela 15.

No geral, 26/34 pacientes (76%) apresentavam co-morbidades relevantes. As co-morbidades foram consideradas como relevantes quando havia necessidade de medicação regularmente, afetava a qualidade de vida ou contra-indicava a quimioterapia. A maioria dos pacientes apresentava mais de uma co-morbidade associada. As co-morbidades relevantes foram representadas por: hipertensão arterial grave (2), cardiopatias isquêmicas (5), arritmias (3), obstrução de carótida (2), história de acidente vascular encefálico (2), insuficiência venosa crônica (1), DPOC grave (4), insuficiência renal (2), baixa capacidade funcional (2), tuberculose em atividade (2), fratura do fêmur (1). Uma paciente tinha história prévia de neoplasia mamária diagnosticada aos 50 anos de idade.

<b>Tabela 15 - Características demográficas, histológicas e de estadiamento dos pacientes.</b>	
	<b>Total 34 pacientes (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	4 (11,8)
Feminino	30 (88,2)
<b>Idade mediana</b>	76
<b>Histologia</b>	
Carcinoma de células escamosas	34
Bem diferenciado	1 (2,9)
Moderadamente diferenciado	24 (70,6)
Pouco diferenciado	5 (14,7)
Diferenciação desconhecida	2 (5,8)
Cloacogênico	2 (5,8)
<b>Estadio† (UICC-1987)</b>	
<b>Tumor</b>	
Tx	1 (2,9)
T1	0 (0%)
T2	15 (44,1)
T3	11 (32,4)
T4	7 (20,6)
<b>Nodal</b>	
Nx	1 (2,9)
N0	22 (64,7)
N1	0 (0%)
N2	3 (8,8)
N3	8 (23,5)

### 5.2.2 - Tratamento Radioterápico

A dose pélvica mediana foi de 45 Gy (35 - 50,4 Gy). Um total de 11 (40%) pacientes recebeu o reforço com irradiações de forma contínua sem o descanso ou *gap* de 2 semanas após o término da fase pélvica (45 Gy). O período mediano de descanso foi de 10 dias (variando de 1 a 54 dias). O reforço foi administrado em 27 pacientes (79,4%) com irradiação dirigida ao tumor primário e linfonodos inguinais clinicamente envolvidos, resultando numa dose adicional de 10 a 20 Gy. Um paciente recebeu dose de reforço de 28 Gy e outro braquiterapia na dose de 45 Gy (tabela 16).

<b>Tabela 16 - Características dos pacientes submetidos à radioterapia</b>		
	<b>RXT</b>	
	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Dose mediana</b>
	<b>34</b>	<b>Fracões/dias</b>
<b>Campos e doses (1º curso)</b>		
AP/PA campo pélvico e outros	30 +4	45Gy/25/35
<b>Técnica de reforço (2º curso)</b>		
A) EBRT	26	16Gy/10/12
Campos AP/PA	6	
Campo rotatório	9	
Campo direto	5	
outros	6	
B) Intersticial	1	
Dose	45 Gy	
<b>Intervalo mediano entre os cursos</b>	10 dias	
<b>Duração mediana do tratamento</b>	61	

A dose total mediana 61 Gy e 14 pacientes (41%) receberam doses inferiores a 60 Gy. Em nenhum dos pacientes a RXT foi descontinuado devido à toxicidade. A duração planejada do tratamento foi de 60 dias e a duração mediana de 61 dias.

### 5.2.3 - Resposta a radioterapia e falha locoregional

Um total de 18/34 pacientes (52,9%) alcançou resposta completa clínica (RC). Três pacientes progrediram doença durante o tratamento sendo 02 locoregional e 01 locoregional + distância.

A maioria dos pacientes (60%) recebeu dose superior ou igual a 60 Gy. As características dos pacientes prévias ao tratamento foram avaliadas quanto ao impacto na taxa de RC: sexo, estadió T, estadió N, dose > 60 Gy e tempo mediano de tratamento > 60 dias. Somente o estadió T alcançou significância para resposta completa ( $p= 0,002$ ) (Tabela 17).

As falhas loco regionais isoladas foram observadas em 17 pacientes (50%). Quinze pacientes tiveram respostas incompletas e 02 falharam após obtenção de resposta completa.

A cirurgia de resgate foi possível em 7/17 (41%) pacientes. A excisão local ocorreu em 01 paciente, RAP em 04 pacientes e linfadenectomia em 02 pacientes.

Dois (28,5%) pacientes foram controlados localmente após tratamento de resgate. A colostomia paliativa foi realizada em 3 pacientes pela ausência de condições clínicas ou doença muito extensa para RAP. Sete pacientes não realizaram resgate com RAP pelas seguintes razões: 03 por abandono, 02 sem condições clínicas, 02 com lesões locoregionais extensas.

As recidivas pós-resgates cirúrgicos ocorreram em 5 pacientes e todas foram locoregionais. Vale ressaltar que um destes pacientes considerado como recidiva, no entanto, veio a falecer no 10º dia do pós-operatório por acidente vascular encefálico. A taxa global de controle da doença locoregional pélvica no período de 5 anos, incluindo o resgate cirúrgico, foi de 56%.

#### **5.2.4 - Sobrevida**

Até Julho de 2005, haviam ocorrido 15 mortes. As curvas de sobrevida global estão demonstradas na figura 6 e 7 (estimativa em 5 anos de 43% e 61% dos pacientes estarem vivos, respectivamente). Dos pacientes que morreram, o carcinoma de canal anal foi à causa da morte em 8 (53%). Cinco pacientes faleceram de causas não neoplásicas e dois pacientes pela ocorrência de um segundo tumor primário (leucemia mielóide aguda e hipernefroma).

A curva de sobrevida livre de doença está demonstrada nas figuras 5. Para 5 anos foi estimado que 37% dos pacientes estavam vivos e sem evidência da doença.

Após análise univariada, dentre os diferentes parâmetros de prognóstico relacionados com as características tumorais e demográfica dos pacientes, apenas os tumores T3/T4 tiveram impacto na sobrevida (tabela 17).

Fig 5. Sobrevida livre de doença para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva.

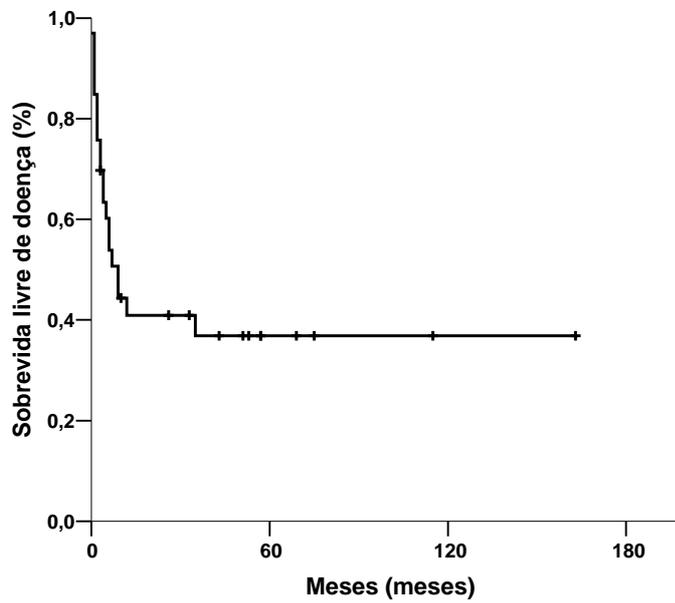


Fig 6. Sobrevida Global para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva.

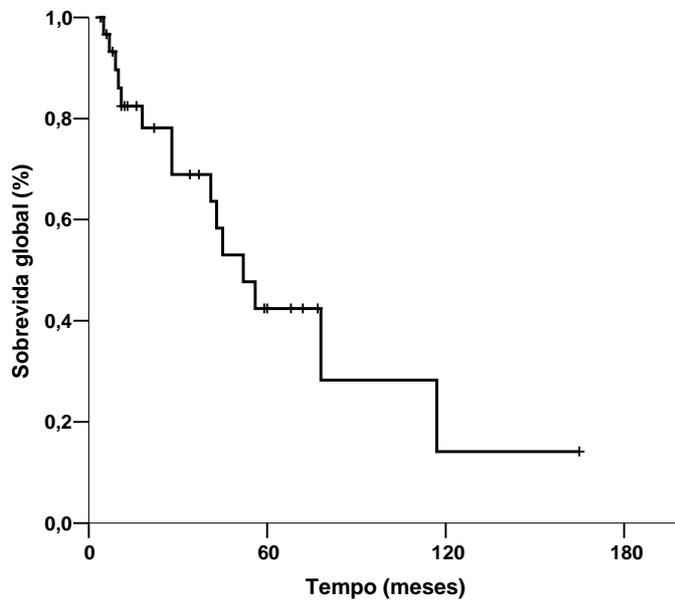
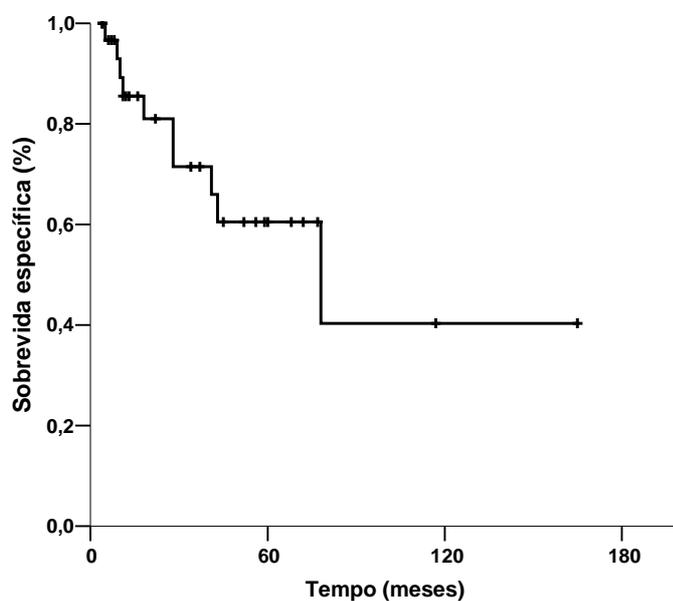


Fig 7. Sobrevida Específica para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva.



**Tabela 17 - Fatores de Riscos associados à Sobrevida Livre de Doença, Sobrevida Global e Específica.**

Fatores	Sobrevida Livre de Doença		Sobrevida Global		Sobrevida Global Específica	
	%	Valor de <i>p</i>	%	Valor de <i>p</i>	%	Valor de <i>p</i>
<b>Sexo</b>						
Masculino	43	0,90	42	0,34	50	0,15
Feminino	36		50		63	
<b>T estadio</b>						
T1e T2	59	0,016	55	0,06	79	0,013
T3 e T4	18		28		43	
<b>N estadio</b>						
N0	44	0,79	42	0,92	60	0,69
N+	25		39		58	
<b>Radioterapia dose total</b>						
< 60 Gy	36	0,24	51	0,21	92	0,20
≥ 60 Gy	37		36		45	
<b>Duração da Radioterapia</b>						
< 60 dias	43	0,73	46	0,15	64	0,22
> 60 dias	31		39		58	

## 5.2.5 – Morbidade

### 5.2.5.1 - Toxicidade aguda

As toxicidades hematológicas e não hematológicas como as do trato gastrointestinal, epidérmica e trato geniturinário estão demonstradas na tabela 18. As reações na pele perineal e pélvica grau  $\geq 3$  ocorreram em 32,3% dos pacientes. Uma paciente desenvolveu cistite actínia grau 2.

### 5.2.5.2 - Toxicidade Tardia

As toxicidades tardias  $\geq G3$  ocorreram em 2/34 (5,8%) pacientes. Um paciente sofreu fibrose perineal severa com perda do subcutâneo e pele com telangiectasia após irradiação com técnica em 4 campos e dose total de 68Gy. A outra paciente apresentou estenose cerrada do canal anal e foi tratada conservadoramente com uso de dilatadores. Esta ultima foi irradiada com técnica em campos rotatórios e dose total de 65 Gy. Nenhum dos pacientes necessitou de colostomia paliativa para toxicidades relacionada ao tratamento.

<b>Tabela 18 – Toxicidade aguda – Nível <math>\geq 2</math> (CTC – 3,0)</b>		
<b>Radioterapia exclusiva</b>		
	<b>RXT</b>	
<b>Tipo de toxicidade</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Cistite</b>	1	(2,9)
<b>Diarréia</b>	5	(14,7)
<b>Dermatite</b>	24	(70,5)

### 5.2.5.3 - Ocorrência de um Segundo tumor primário

O carcinoma de células escamosa do canal anal foi o segundo tumor primário em uma paciente com câncer de mama 22 anos antes do tratamento para o câncer anal.

Dois segundos tumores primários se desenvolveram de modo metacrônico. Uma paciente com leucemia mielóide aguda e outra com hipernefoma foram diagnosticadas, 2 e 10 anos depois de controlado o câncer anal, respectivamente. Estes tumores foram responsáveis pela morte das pacientes

# DISCUSSÃO

## 6. Discussão

### 6.1. Quimioterapia baseada em Mitomicina-C ou Cisplatina concomitante com radioterapia no tratamento de pacientes com carcinoma do canal anal.

Esta análise realizada em instituição única em uma grande população de pacientes com carcinoma de canal anal localmente avançado vem comprovar os excelentes resultados a longo prazo com quimiorradioterapia. Numa análise retrospectiva de grupos não randomizados, dois diferentes regimes quimioterápicos usados concomitantemente com radiação foram avaliados demonstrando eficácia semelhante em termos de sobrevida. O grupo da MMC obteve taxa de sobrevida livre de doença de 52%, sobrevida global de 53% e sobrevida livre de colostomia de 65%, valores estes, que se mantiveram durante um período de 5 e 10 anos. Para os mesmos períodos, o grupo de CP alcançou taxas de sobrevida livre de doença e colostomia de 54% e 73%, respectivamente, As taxas sobrevida global foram para 5 e 10 anos de 65% e 49% respectivamente. Os resultados de três ensaios clínicos randomizados têm estabelecido a contribuição do MMC no regime de quimiorradiação baseada em 5-FU (FLAM e col., 1996) como também a superioridade da quimiorradioterapia sobre a radioterapia exclusiva (BARTELINK e col., 1997; UKCCCR, 1996) e estão de acordo com os resultados da nossa série de MMC.

No ensaio clínico do UKCCCR, 295 dos 585 pacientes foram randomizados para tratamentos com 5-FU+MMC+RXT. Os pacientes com doença T1 N0 foram excluídos e 55% do grupo de CMT foram classificados com T3/T4 (UKCCCR, 1996). No ensaio clínico do RTOG/ECOG, 146 dos 310 pacientes foram randomizados para receberem 5-FU+MMC+RXT. As taxas de controle local em 5 anos foram atualizadas pelo grupo RTOG/ECOG e estratificadas de acordo com os estadios avançados T e N para os pacientes que receberam 5-FU+MMC+RXT (JOHN, 1998)

Já no ensaio clínico do grupo EORTC, 51 dos 110 pacientes com estadio da doença superior a T2 ou a N0 foram randomizados para o tratamento com MMC e 5-FU (BARTELINK e col., 1997).

Recentemente, resultados preliminares do estudo randomizado do *Intergroup* RTOG-9811 foram reportados no encontro anual da ASCO 2006 e acrescentados

nesta análise discursiva. Trezentos e vinte e dois pacientes do grupo de 5-FU+MMC+RXT foram comparados a 312 pacientes do grupo de CP. Aproximadamente 28% dos pacientes se apresentaram com tumores >5 cm de diâmetro e 26% com linfonodos clinicamente positivos (AJANI e col., 2006).

A Tabela 19 demonstra que taxas de SLD, SLC e SG oscilaram numa faixa de 56% a 73% nos 3 estudos clínicos aqui descritos.

Colocados em perspectiva de 5 anos, as nossas taxas de SLD e SLC são comparáveis aos resultados obtidos pelos estudos randomizados (tabela 19). Entretanto, a nossa taxa de SG foi inferior, talvez pela alta proporção (63,4%) de tumores avançados (T3/T4) e/ou diferenças no tempo de seguimento. É reconhecido pela literatura médica que tumores pequenos (< T2) tem um prognóstico melhor do que tumores maiores ou aqueles que invadem órgãos (T3/T4), necessitando de uma população com equivalência de estadio de tumores para comparação.

<b>Tabela 19 – Resultados da sobrevida dos pacientes tratados com 5-FU+MMC+RXT em estudos retrospectivo e randomizados</b>			
<b>Estudo (número de pacientes)</b>	<b>Sobrevida global (%) (*)</b>	<b>Sobrevida livre de doença (%) (*)</b>	<b>Sobrevida livre de colostomia (%) (*)</b>
RTOG/ECOG (n _ 146)	73 (4)	73 (4)	71 (4)
UKCCCR (n _ 292)	65 (3)	—**	61 (3)
INTERGROUP (RTOG-9811) (n_ 322)	69	56	—**
INCA - (n_ 93)	53	52	65
EORTC >T2 ou>N0 (n _ 51)	56	58	66
RTOG/ECOG >T2 (n _ 62)	—**	—**	55
INCA - > T2 (n _ 59)	47	48	63

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;  
 UKCCCR: UK Coordinating Committee on Cancer Research;  
 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;  
 INTERGROUP: United States Gastrointestinal Intergroup  
 INCA: Instituto Nacional de Câncer – estudo atual;  
 (\*) - Follow-up em anos;  
 \*\* - Não reportado ou não aplicável.

As taxas de SLD de cinco anos foram atualizadas pelo RTOG/ECOG e estratificadas em estágios T e N avançados para pacientes que receberam MMC e 5-FU (JOHN M., 1998). No ensaio EORTC, 55 de 110 pacientes com doença maior

que T2 ou N0, foram randomizados para tratamento com MMC C e 5-FU (BARTELINK e col., 1997).

Em particular, a taxa de SLC variou de 55% a 66% em 2 ensaios. Em 5 anos, nossa taxa de SLC de 63% é totalmente comparável aos resultados acima.

Os fatores prognósticos reportados pelo estudo randomizado do EORTC que tiveram impacto na SLD e SG foram: comprometimento nodal ( $p=0,0003$ ), ulceração sem infiltração da pele perianal ( $p = 0,003$  e  $P = 0,006$ ) e sexo masculino ( $p = 0,05$  e  $P = 0,01$ ). Dados recentes do estudo do Intergroup 9811 identificaram fatores prognósticos em análise multivariada para SLD e SG, o sexo masculino ( $p= 0,014$  e  $p = 0,02$ ), comprometimento nodal ( $p = < 0,0001$  e  $p = < 0,0001$ ) e o diâmetro do tumor  $> 5\text{cm}$  ( $p = 0,002$  e  $p = 0,012$ ).

Nossa série reproduz a maioria dos fatores prognósticos encontrados nos estudos mencionados acima. O sexo masculino ( $p=0,042$ ) e diâmetro de tumor  $> 5\text{cm}$  ( $p=0,0001$ ), foram mantidos como significantes para sobrevida livre de doença. Os fatores significativamente independentes para sobrevida global foram à resposta completa clínica tumoral ( $P < 0,0001$ ), diâmetro tumoral  $> 5\text{ cm}$  ( $P = <0,039$ ) e envolvimento nodal ( $P= <0,044$ ).

Duas variáveis importantes no controle local são a dose total e a duração do período de tratamento com irradiações. Diversos estudos monoinstitucionais não randomizados utilizando dose total de irradiação mais altas (45Gy à 54Gy em 5 a 6 semanas as vezes complementada com reforço de irradiação adicional para um total de 60 a 65Gy), controlaram 65% a 75% dos tumores primários maiores do que 4cm (CUMMINGS, 2005).

Um ótimo controle local também depende da aplicação da irradiação em menor tempo possível. Os cânceres anais têm o potencial de repopulação muito rápido durante o tratamento. Isto nos traz preocupações relativas a interrupção do tratamento e surgimento de clones resistentes (WONG e col., 2000).

O potencial benefício da intensificação da dose de irradiação foi avaliado pelo RTOG empregando EBTR na dose total de 59,4 Gy em programa de *split course* (interrupção de 2 semanas após 36 Gy) concomitante com 5-FU e MMC (JOHN e col., 1996). Os resultados foram comparados com estudo clínico prévio do RTOG nos quais pacientes eram tratados com 45 Gy sem interrupção e com mesmo

esquema quimioterápico (FLAM e col., 1996). Os pacientes que receberam 59,4 Gy tiveram toxicidades semelhantes, mas com taxas superiores de colostomia em 2 anos além do esperado. (30 versus 9 por cento do estudo anterior). Os autores concluíram que para que as altas doses melhorem o controle local, a radioterapia deve ser administrada de modo contínuo (sem *gap*), mesmo com aumento da toxicidade. Entretanto, o risco de eventos adversos tardios está diretamente relacionado com a dose de radiação e pode acarretar a colostomia permanente em 6% a 12% dos pacientes (CUMMINGS e col., 1991; TOUBOUL e col., 1994).

No estudo do Intergroup RTOG 9811 (AJANI e col., 2006) a dose total de radiação variou entre 55 to 59 Gy e foi administrada em 45 Gy com frações de 1,8 Gy durante 5 semanas e seguido sem interrupção de um reforço de 10 -14 Gy em frações de 2 Gy durante 1,5 semanas. Esta dose total foi prescrita para tumores grandes (T3/T4), N+ ou tumores T2 que persistiram após a dose de 45 Gy. A taxa de colostomia em 5 anos foi significativamente pior ( $p=0,04$ ) no braço do 5-FU/CDDP (19%) quando comparada ao braço de 5-FU/MMC (10%). Nenhuma diferença foi encontrada na taxa de colostomia em 5 anos ( $p=0,21$ ) entre os grupos de quimiorradiação em nosso estudo. Não está claro se esta diferença encontrada nas taxas de colostomia foi devida a quimioterapia de indução ou tipo de esquema quimioterápico utilizado. Análise dos dados da radioterapia no estudo do RTOG-9811 poderá esclarecer se houve algum desequilíbrio entre os braços de tratamento quanto a dose total de irradiação ou interrupções de tratamento. Este desequilíbrio poderia ser responsável pela diferença encontrada nas taxas de colostomia.

A taxa de falha local em 5 anos para os 116 pacientes do grupo de MMC com tumores T3/T4 foi de 38% contra uma taxa de 37% dos 106 pacientes com tumores grandes do grupo de CP. Nossos resultados na falha locoregional foram semelhantemente reproduzidos com taxas de 41,3% e 32,2% para o grupo de CP e MMC, respectivamente (tabela 20).

<b>Tabela 20 - Tempo para ocorrência de falha locorregional em pacientes com tumores T3/T4</b>				
	<b>RXT + 5-FU &amp; MMC</b>		<b>RXT + 5-FU &amp; CP</b>	
<b>ANOS</b>	<b>Intergroup - RTOG 9811</b>	<b>INCA</b>	<b>Intergroup - RTOG 9811</b>	<b>INCA</b>
	<b>116 pac</b>	<b>59 pac</b>	<b>106 pac</b>	<b>46 pac</b>
<b>0</b>	0%	0%	0%	0%
<b>1</b>	31%	30%	31%	39%
<b>2</b>	34%	32%	34%	39%
<b>3</b>	34%	32%	37%	41%
<b>4</b>	34%	32%	37%	41%
<b>5</b>	38%	32%	37%	41%

Estes achados sugerem que apesar da quimioterapia de indução e das altas doses de irradiação recebidas, significantes taxas de falha locoregional continuam a acontecer nestes pacientes.

O resgate cirúrgico para doença localizada persistente ou recidivada foi possível em sessenta e cinco por cento (39/60 pacientes) das nossas falhas locorregionais. A maioria dos pacientes possuía tumores T3/T4 ou N+ e não se submeteram a RAP geralmente por inoperabilidade. A doença localmente avançada poderia explicar nossa taxa de controle pos resgate de 33% (13 pacientes). Nossa taxa de recidiva isolada foi de 38% apos resgate cirúrgico. A sobrevida global em 5 anos foi de 28% para todos os pacientes. Na maior série publicada atualmente, a sobrevida em 5 anos com resgate cirúrgico em 99 pacientes com doença persistente ou recidivada foi de 29% (RENEHAN e col., 2005).

Nos estudos do EORTC e UKCCCR os pacientes randomizados para QT/RXT desenvolveram metástases à distância em 17% e 10%, respectivamente. (BARTELINK e col., 1997; FLAM e col., 1996). O fígado foi o sítio de metástases a distância mais freqüente para o qual não há nenhuma terapia curativa. Dezesesseis por cento dos nossos pacientes desenvolveram metástase à distância principalmente para linfonodos, fígado, pulmões e ossos. A quimioterapia adjuvante está sendo avaliada em estudos clínicos na hipótese de que, este tipo de terapia, possa melhorar as taxas de controle de metástases extra-pélvicas.

## **6.2. Radioterapia como modalidade única de tratamento no carcinoma de canal anal em idosos**

Na prática oncológica atual, a abordagem terapêutica de pacientes idosos levanta um problema em particular. No geral, pacientes idosos tendem a ser menos avaliados regularmente e com isto frequentemente apresentam-se com doença mais avançada e propensão a ser tratados inadequadamente ou às vezes nem tratados (GANZ PA, 1992; SAMET J e col., 1986). Antes da decisão final sobre o tratamento, perguntas frequentemente são feitas pelos pacientes, familiares e por seus próprios médicos a respeito da tolerância ao tratamento, seqüelas e resultados que poderão ser obtidos.

As informações confiáveis sobre a tolerância e resultados de tratamento curativo nos idosos, especialmente os acima de 70 anos, são indisponíveis na literatura, fruto da exclusão da maioria deles dos estudos prospectivos (HUTCHINS L e col., 1999; MONFARDINI S e col., 1995). As causas principais desta sub-representação incluem co-morbidades associadas, pobre aderência ao tratamento (problemas cognitivos e de depressão), toxicidade ao tratamento (declínio funcional dos órgãos), interação medicamentosa com o agente testado e atitude do médico. (AAPRO MS e col., 2005).

Além disso, os achados desanimadores sobre a efetividade do tratamento de algumas neoplasias em pacientes idosos, têm levado a uma abordagem menos adequada nestes pacientes (MIZUSHIMA Y e col., 1996; VERONESI A e col., 1994).

Entretanto, com o progresso no manejo das co-morbidades nos idosos, o emprego de tratamento curativo tem sido mais frequentemente utilizado. Aliado a isto, os grandes e recentes avanços no tratamento de suporte tem propiciado a minimização dos efeitos adversos. As mais recentes publicações têm enfatizado que a idade cronológica avançada não é justificativa suficiente para exclusão de pacientes de tratamentos considerados ótimos como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia (GIOVANAZZI-BANNON S e col., 1994; KARL RC e col., 1995).

A idade por si só não representa um fator de prognóstico negativo. Os estudos clínicos em pacientes idosos (aqueles que estão dentro dos critérios de elegibilidade) têm demonstrado que eles não sofrem maior toxicidade quando

comparado com os pacientes jovens e, alcançam eficácia terapêutica semelhante (AAPRO MS e col., 2005).

Um estudo da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) incluindo 1619 pacientes, não encontrou diferenças nas taxas de complicações agudas e tardias e nem de sobrevida entre os diferentes grupos de idade de pacientes tratados com irradiação pélvica para várias malignidades (PIGNON e col., 1997). Dentre estes, cento e dez pacientes com tumores de canal anal tratados com radioterapia exclusiva ou quimiorradioterapia, a sobrevida foi comparável em cada grupo de idade. Entretanto, estudo retrospectivo recente do Programa de Revisão dos Resultados Finais de Vigilância Epidemiológica (SEER) demonstrou que o uso de radioterapia estava associado com um risco triplicado de fraturas pélvicas em mulheres idosas com câncer anal (BAXTER NN e col., 2005).

Allal e col [14] trataram com intento curativo quarenta e dois pacientes com carcinoma anal e idade igual ou superior a 75 anos com radioterapia exclusiva (20 pacientes) ou quimiorradioterapia (22 pacientes). A dose pélvica de 39,6 Gy foi administrada seguida por um reforço de 20 Gy seis semanas após. A quimioterapia consistiu de 5-FU+MMC com um total de quarenta pacientes (95%) concluindo o tratamento. Com um seguimento mediano de 48 meses (5 – 163 meses) a sobrevida atuarial global em 5 anos foi de 49% e 59% ( $p=0,28$ ) e sobrevida livre de doença 65% e 74% para os grupos de radioterapia exclusiva e quimiorradioterapia respectivamente. A taxa de controle local atuarial em 5 anos foi de 73% para RXT e 83% para QT/RXT. As toxicidades agudas grau 3 foram mais freqüentes no grupo de quimiorradioterapia. Cinco pacientes desenvolveram complicações tardias grau 3 e 4 e todas elas no grupo de quimiorradioterapia (ALLAL e col., 1999).

Mais recentemente Fallai e col, trataram 62 pacientes com radioterapia exclusiva (14) ou quimiorradioterapia (48) que apresentavam idade igual ou superior a 70 anos. Houve 9 pacientes estadio I, 29 pacientes estadio II, 11 estadio IIIA e 13 estadio IIIB. Os pacientes utilizaram quimiorradioterapia com MMC + 5-FU ou CP + 5-FU concomitante irradiação pélvica e inguinal de 36 Gy seguida de reforço no tumor primário de 18 Gy. A dose total mediana administrada no grupo de quimiorradioterapia foi de 54,1 Gy (16,2–64 Gy) e no grupo de radioterapia exclusiva foi de 57,6 Gy (44–64 Gy). A taxa de sobrevida livre de doença e global em 3 anos

para o grupo RTCT foi de 85% e da radioterapia isolada foram de 46% e 67%. O controle locoregional em 3 anos para os grupos da QT/RXT e radioterapia isolada foi de 81% e 61%, respectivamente. Nenhuma toxicidade aguda G3 foi observada no grupo de radioterapia isolada, enquanto que no grupo de QT/RXT 15 pacientes (31%) desenvolveram G3. A toxicidade tardia G3+ ocorreu em 2 pacientes com radioterapia exclusiva e 3 pacientes no grupo de QT/RXT (FALLAI e col., 2007).

Em nosso estudo, a dose plena de radioterapia curativa ( $\geq 60$  Gy) foi possível em aproximadamente 60% dos pacientes (20/34). As técnicas de radioterapia utilizadas no 1º curso (pélvico) foram na maioria dos pacientes, campos AP/PA e, no reforço, a preferência foi para os campos direto ou rotatório com dose total mediana foi de 61 Gy.

A maioria das séries com radioterapia exclusiva empregou dose total de irradiação semelhante às administradas neste estudo (CUMMINGS, 2005).

Um total de 18/34 pacientes (52,9%) alcançou resposta completa clínica em uma população com 60% de estadios T3/T4. Na análise univariada, somente o estadio T alcançou significância para obtenção de resposta completa ( $p=0,002$ ).

As taxas de sobrevida atuarial global específica e livre de doença em 5 anos foram de 61% e 37%, respectivamente. A taxa global específica em 5 anos parece ser equivalente às séries retrospectivas e de estudos randomizados em pacientes mais jovens. Nossa taxa de sobrevida livre de doença difere-se das relatadas nas séries de Allal e col e Fallai e col que foram de 65% em 5 anos e 46% em 3 anos, respectivamente. Além da desigualdade do tempo de sobrevida estimada, outra variável que poderia explicar esta diferença seria os 53% de estadios T3 e T4 da nossa série. Na série de Allal e col, apenas 15% dos pacientes apresentaram estadios T3 e T4, enquanto que na série de Fallai e col. cerca de 28%.

A análise univariada dos vários fatores que poderiam influenciar o SLD e SGE evidenciou que somente a categoria T foi prognostica ( $p=0,016$  e  $p=0,013$ ).

Somente 41% (7/17) dos pacientes com recidiva locoregional submeteram cirurgia de resgate. O motivo de colostomia paliativa ou não realização de cirurgia resgate foi a associação de irressecabilidade e a falta de condições clínicas para cirurgia. Sessenta cento deles eram estadio T3/T4 pré-RXT.

Esta baixa taxa de resgate foi semelhante às relatadas nas séries de

Allal e Fallai.

As co-morbidades associadas poderiam explicar em parte a administração de tratamento menos agressivo com as irradiações. Entretanto, as doenças conhecidas como determinantes da tolerância da radioterapia pélvica como doença inflamatória intestinal, hipertensão arterial e diabetes estão diretamente relacionados com a idade, desde que, se apresentam com maior freqüência em pacientes idosos (PIGNON e col., 1997). Neste estudo, as principais co-morbidades encontradas foram aquelas que contra-indicavam o uso de quimioterapia como as cardiopatias isquêmicas e vasculares.

Embora a avaliação retrospectiva de toxicidade seja problemática, as nossas taxas de toxicidades agudas parecem ser semelhantes àquelas relatadas nos estudos prospectivos que incluíram pacientes mais jovens que 70 anos. (UKCCCR, 1996). Cerca de 6% dos nossos pacientes (2/34) desenvolveram toxicidades tardias e foram tratados conservadoramente. Semelhantemente a série de Fallai e col, duas pacientes (2/14) desenvolveram fibrose perineal e estenose cerrada do canal anal. Entretanto, foi necessária colostomia para o tratamento da estenose cerrada do canal anal (FALLAI e col., 2007).

Nossa série de radioterapia exclusiva estabelece a possibilidade de tratamento curativo com preservação esfinteriana em pacientes com carcinoma de canal anal em idosos. Apesar da maioria dos pacientes (60%) ter recebido dose de irradiação igual ou superior a 60 Gy, a proporção dos eventos adversos agudos e tardios parece não ser diferente dos relatados na literatura em população mais jovens.

Portanto, oferecer tratamento paliativo ou restringir radioterapia curativa não parecer ser primariamente relacionado com o fator idade. Estes achados contribuem para desmistificar a relutância de muitos médicos em confiar aos radioterapeutas pacientes idosos sob o pretexto destes pacientes terem uma capacidade inferior de tolerar a radioterapia.

# CONCLUSÕES

## 7. Conclusões

Nossos estudos demonstram que quimiorradioterapia baseada em MMC ou CP tem eficácia equivalente a longo prazo no carcinoma localizado do canal anal e que radioterapia exclusiva pode ser curativa e preservar a função esfíncteriana em pacientes idosos. As taxas de SLD, SLC e SG obtidas em 10 anos pelos pacientes tratados com quimiorradioterapia baseada em CP foram 54%, 73% e 49% respectivamente. Quando comparadas com as taxas de sobrevida com quimiorradioterapia baseada em MMC (52%, 65%, 53%), não foram estatisticamente significantes.

Como esperado, as taxas de sobrevida em 5 anos com radioterapia exclusiva em pacientes idosos foram inferiores as taxas alcançadas com quimiorradioterapia.

Um denominador comum nos dois estudos é a alta percentagem de estadios avançado T3 e T4 (em torno de 55%). Mesmo nesta população, a quimiorradioterapia alcançou as taxas de sobrevida livre de doença, livre de colostomia e global em 5 anos de 44%, 62% e 44%, respectivamente. Já o tratamento radioterápico exclusivo em idosos com tumores localmente avançado alcançou baixas taxas de sobrevida livre de doença e global (18% e 28%, respectivamente).

Somente o sexo masculino teve um impacto negativo na predição de resposta completa ( $p = 0,01$ ).

Na análise univariada as categorias tumorais T3/T4, N+ e ciclo único de quimioterapia tiveram impacto negativo nas SLD e SG. Os tumores T3/T4 e ciclo único de QT afetaram negativamente a SLC. O sexo masculino e duração do tratamento radioterápico  $\leq 75$  dias foram de significância intermediária para a SLD ( $p=0,06$ ). Nos pacientes idosos tratados com radioterapia exclusiva somente a categoria tumoral T3/T4 teve significância estatística na SLD e SGE.

Já na análise multivariada, o sexo masculino ( $p=0,042$ ) e doença avançada T3/T4 ( $p<0,0001$ ) permaneceram estatisticamente significativos para sobrevida livre de doença. Mantiveram-se estatisticamente significantes para a sobrevida global a doença avançada T3/T4 ( $p=0,039$ ) e o comprometimento linfonodal clínico ( $p=0,0039$ ).

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 8. Reference List

- AAPRO MS, KÖHNE CH, COHEN HJ, and EXTERMANN M. (2005) \_\_\_\_\_. *The Oncologist* 10, 198-204.
- AJANI, J. A., CARRASCO, C. H., JACKSON, D. E., and WALLACE, S. (1989) Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am.J.Med.* 87[2], 221-224.
- AJANI, JA, WINTER, KA, GUNDERSON, LA, and ET AL. (2006) Intergroup RTOG 98-11: A phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, and radiotherapy versus 5-FU, cisplatin, and radiotherapy in carcinoma of the anal canal (abstract). *J Clin Oncol* 24, 180s.
- ALLAL, A., KURTZ, J. M., PIPARD, G., MARTI, M. C., MIRALBELL, R., POPOWSKI, Y., and EGELI, R. (1993) Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 27[1], 59-66.
- ALLAL, A. S., OBRADOVIC, M., LAURENCET, F., ROTH, A. D., SPADA, A., MARTI, M. C., and KURTZ, J. M. (1999a) Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer* 85[1], 26-31.
- ALLAL, A. S., SPRANGERS, M. A., LAURENCET, F., REYMOND, M. A., and KURTZ, J. M. (1999b) Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br.J.Cancer* 80[10], 1588-1594.
- ARENDS, M. J., BENTON, E. C., MCLAREN, K. M., STARK, L. A., HUNTER, J. A., and BIRD, C. C. (1997) Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br.J.Cancer* 75[5], 722-728.
- ARIAS-PULIDO, H., PEYTON, C. L., TORREZ-MARTINEZ, N., ANDERSON, D. N., and WHEELER, C. M. (2005) Human papillomavirus type 18 variant lineages in United States populations characterized by sequence analysis of LCR-E6, E2, and L1 regions. *Virology* 338[1], 22-34.
- BAGSHAW MA. (1961) Possible role of potentiators in radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 85, 822-833.
- BARTELINK, H., ROELOFSEN, F., ESCHWEGE, F., ROUGIER, P., BOSSET, J. F., GONZALEZ, D. G., PEIFFERT, D., VAN, Glabbeke M., and PIERART, M. (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J.Clin.Oncol.* 15[5], 2040-2049.

BAXTER NN, HABERMANN EB, TEPPER JE, and ET AL. (2005) Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 294, 2587-2593.

BEAHR, O. H. and WILSON, S. M. (1976) Carcinoma of the anus. *Ann.Surg.* 184[4], 422-428.

BJORGE, T., ENGELAND, A., LUOSTARINEN, T., MORK, J., GISLEFOSS, R. E., JELLUM, E., KOSKELA, P., LEHTINEN, M., PUKKALA, E., THORESEN, S. O., and DILLNER, J. (2002) Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br.J.Cancer* 87[1], 61-64.

BLAND, J. M. and ALTMAN, D. G. (2004) The logrank test. *BMJ* 328[7447], 1073.

BLAZY, A., HENNEQUIN, C., GORNET, J. M., FURCO, A., GERARD, L., LEMANN, M., and MAYLIN, C. (2005) Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis.Colon Rectum* 48[6], 1176-1181.

BOMAN, B. M., MOERTEL, C. G., O'CONNELL, M. J., SCOTT, M., WEILAND, L. H., BEART, R. W., GUNDERSON, L. L., and SPENCER, R. J. (1984) Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 54[1], 114-125.

BOSCH, F. X., LORINCZ, A., MUNOZ, N., MEIJER, C. J., and SHAH, K. V. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 55[4], 244-265.

BOSSET, J. F., ROELOFSEN, F., MORGAN, D. A., BUDACH, V., COUCKE, P., JAGER, J. J., VAN, der Steen-Banasik, TRIVIERE, N., STUBEN, G., PUYRAVEAU, M., and MERCIER, M. (2003) Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur.J Cancer* 39[1], 45-51.

BRUNET R, BECOUARN Y, PIGNEUX J, and ET AL. (1990) Cisplatine et fluorouracile en chimiothérapie néoadjuvante des carcinomes épidermoïdes du canal anal. *Lyon Chir* 87, 77.

BYFIELD D, BARONE R, MENDELSON J, and ET AL. (1982) Infusional 5-FU and X Ray therapy for nonresectable esophageal cancer. *Cancer* 45, 703-708.

CLARK, J., PETRELLI, N., HERRERA, L., and MITTELMAN, A. (1986) Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 57[2], 400-406.

CLARK, M. A., HARTLEY, A., and GEH, J. I. (2004) Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 5[3], 149-157.

CONSTANTINOU, E. C., DALY, W., FUNG, C. Y., WILLETT, C. G., KAUFMAN, D. S., and DELANEY, T. F. (1997) Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 39[3], 651-657.

CORRÊA JH (1991) Tratamento do carcinoma do canal anal com radioterapia, quimioterapia e cirurgia. *Tese de mestrado em cirurgia gastroenterológica, UFF - Rio de Janeiro*

COTTER, S. E., GRIGSBY, P. W., SIEGEL, B. A., DEHDASHTI, F., MALYAPA, R. S., FLESHMAN, J. W., BIRNBAUM, E. H., WANG, X., ABBEY, E., TAN, B., KODNER, I. J., HUNT, S. R., LOWNEY, J. K., MUTCH, M. G., DIETZ, D. W., and MYERSON, R. J. (2006) FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 65[3], 720-725.

COX DR. (1972) Regression models and life tables. *J R Stat Soc B34*, 187-202.

CRITCHLOW, C. W., SURAWICZ, C. M., HOLMES, K. K., KUYPERS, J., DALING, J. R., HAWES, S. E., GOLDBAUM, G. M., SAYER, J., HURT, C., DUNPHY, C., and . (1995) Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 9[11], 1255-1262.

CUMMINGS BJ, AJANI JA, and SWALLOW CJ. (2004) Cancer of the anal region, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles And Practice of Oncology (7th Ed)* . Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins, pp 1125 - 1136.

CUMMINGS BJ and BRIERLEY JD. (2003) Anal canal In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th Ed.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins pp 1630.

CUMMINGS, B. J. (2005) Current management of anal canal cancer. *Semin.Oncol.* 32[6 Suppl 9], S123-S128.

CUMMINGS, B. J., KEANE, T. J., O'SULLIVAN, B., WONG, C. S., and CATTON, C. N. (1991) Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 21[5], 1115-1125.

DA COSTA, M. M., HOGEBROOM, C. J., HOLLY, E. A., and PALEFSKY, J. M. (2002) Increased risk of high-grade anal neoplasia associated with a human papillomavirus type 16 E6 sequence variant. *J.Infect.Dis.* 185[9], 1229-1237.

DALBY, J. E. and POINTON, R. S. (1961) The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. *Am.J Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.* 85, 515-520. .

DALING, J. R., MADELEINE, M. M., JOHNSON, L. G., SCHWARTZ, S. M., SHERA, K. A., WURSCHEER, M. A., CARTER, J. J., PORTER, P. L., GALLOWAY, D. A., and MCDOUGALL, J. K. (2004a) Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 101[2], 270-280.

DALING, J. R., WEISS, N. S., KLOPFENSTEIN, L. L., COCHRAN, L. E., CHOW, W. H., and DAIFUKU, R. (1982) Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 247[14], 1988-1990.

- DAMIN, D. C., ROSITO, M. A., and SCHWARTSMANN, G. (2006) Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur.J.Surg.Oncol.* 32[3], 247-252.
- DENIAUD-ALEXANDRE, E., TOUBOUL, E., TIRET, E., SEZEUR, A., HOURY, S., GALLOT, D., PARC, R., HUANG, R., QU, S. H., HUART, J., PENE, F., and SCHLIENGER, M. (2003a) Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 56[5], 1259-1273.
- DENIAUD-ALEXANDRE, E., TOUBOUL, E., TIRET, E., SEZEUR, A., HOURY, S., GALLOT, D., PARC, R., HUANG, R., QU, S. H., PENE, F., and SCHLIENGER, M. (2003b) [Epidermoid carcinomas of the anal canal treated with definitive radiation therapy in a series of 305 patients]. *Cancer Radiother.* 7[4], 237-253.
- DOCI, R., ZUCALI, R., LA, Monica G., MERONI, E., KENDA, R., EBOLI, M., and LOZZA, L. (1996) Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J.Clin.Oncol.* 14[12], 3121-3125.
- ELLENHORN, J. D., ENKER, W. E., and QUAN, S. H. (1994) Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann.Surg.Oncol.* 1[2], 105-110.
- ENG, C. (2006) Anal cancer: current and future methodology. *Cancer Invest* 24[5], 535-544.
- EVANS, T. R., MANSI, J. L., and GLEES, J. P. (1993) Response of metastatic anal carcinoma to single agent carboplatin. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 5[1], 57-58.
- FAIVRE, C., ROUGIER, P., DUCREUX, M., MITRY, E., LUSINCHI, A., LASSER, P., ELIAS, D., and ESCHWEGE, F. (1999) [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull.Cancer* 86[10], 861-865.
- FALLAI, C., CERROTTA, A., VALVO, F., BADII, D., and OLMI, P. (2007) Anal carcinoma of the elderly treated with radiotherapy alone or with concomitant radiochemotherapy. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 61[3], 261-268.
- FENGER D, FRISCH M, and MARTI MC, et al. (2000a) Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press , 145.
- FENGER, C. (2002) Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology* 34[6], 573-578.
- FENGER, C. (1988) Histology of the anal canal. *Am.J.Surg.Pathol.* 12[1], 41-55. .
- FENGER, C., FRISCH, M., JASS, J. J., WILLIAMS, G. T., and HILDEN, J. (2000b) Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch.* 436[3], 229-233.

FERRIGNO, R., NAKAMURA, R. A., DOS SANTOS NOVAES, P. E., PELLIZZON, A. C., MAIA, M. A., FOGAROLLI, R. C., SALVAJOLI, J. V., FILHO, W. J., and LOPES, A. (2005) Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 61[4], 1136-1142.

FISHER, W. B., HERBST, K. D., SIMS, J. E., and CRITCHFIELD, C. F. (1978) Metastatic cloacogenic carcinoma of the anus: sequential responses to adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Treat.Rep.* 62[1], 91-97.

FLAM, M., JOHN, M., PAJAK, T. F., PETRELLI, N., MYERSON, R., DOGGETT, S., QUIVEY, J., ROTMAN, M., KERMAN, H., COIA, L., and MURRAY, K. (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J.Clin.Oncol.* 14[9], 2527-2539.

FLORES, E. R. and LAMBERT, P. F. (1997) Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J.Virol.* 71[10], 7167-7179.

FRANCO, E. L. and HARPER, D. M. (2005) Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 23[17-18], 2388-2394.

FRISCH, M. (2002) On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan.Med.Bull.* 49[3], 194-209.

FRISCH, M., GLIMELIUS, B., VAN DEN BRULE, A. J., WOHLFAHRT, J., MEIJER, C. J., WALBOOMERS, J. M., GOLDMAN, S., SVENSSON, C., ADAMI, H. O., and MELBYE, M. (1997) Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N.Engl.J.Med.* 337[19], 1350-1358.

FRISCH, M., GLIMELIUS, B., WOHLFAHRT, J., ADAMI, H. O., and MELBYE, M. (1999) Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J.Natl.Cancer Inst.* 91[8], 708-715.

FRISCH, M. and JOHANSEN, C. (2000) Anal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Br.J.Cancer* 83[1], 89-90.

FRISCH, M., OLSEN, J. H., and MELBYE, M. (1994) Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am.J.Epidemiol.* 140[1], 12-19.

FROST, D. B., RICHARDS, P. C., MONTAGUE, E. D., GIACCO, G. G., and MARTIN, R. G. (1984) Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer* 53[6], 1285-1293.

GANZ PA. (1992) Does (or should) chronologic age influence the choice of cancer treatment? *Oncology (Huntingt)* 6, 45-49.

GERARD, J. P., AYZAC, L., HUN, D., ROMESTAING, P., COQUARD, R., ARDIET, J. M., and MORNEX, F. (1998) Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long-term results in 95 patients. *Radiother.Oncol.* 46[3], 249-256.

GERARD, J. P., CHAPET, O., SAMIEI, F., MORIGNAT, E., ISAAC, S., PAULIN, C., ROMESTAING, P., FAVREL, V., MORNEX, F., and BOBIN, J. Y. (2001) Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 92[1], 77-84.

GERVAZ, P., HAHNLOSER, D., WOLFF, B. G., ANDERSON, S. A., CUNNINGHAM, J., BEART, R. W., Jr., KLIPFEL, A., BURGART, L., and THIBODEAU, S. N. (2004) Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus: a comparison of HIV-positive and HIV-negative patients. *J.Gastrointest.Surg.* 8[8], 1024-1030.

GIOVANAZZI-BANNON S, RADEMAKER A, LAI G, and BENSON AB. (1994) Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. *J ClinOncol* 12, 2447-2452.

GOEDERT, J. J., COTE, T. R., VIRGO, P., SCOPPA, S. M., KINGMA, D. W., GAIL, M. H., JAFFE, E. S., and BIGGAR, R. J. (1998) Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 351[9119], 1833-1839.

GOLDMAN, S., AUER, G., ERHARDT, K., and SELIGSON, U. (1987) Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis.Colon Rectum* 30[6], 444-448.

GORDON, P. H. (2001) Anorectal anatomy and physiology. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 30[1], 1-13.

GRABENBAUER, G. G., KESSLER, H., MATZEL, K. E., SAUER, R., HOHENBERGER, W., and SCHNEIDER, I. H. (2005) Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis.Colon Rectum* 48[9], 1742-1751.

GREENALL, M. J., QUAN, S. H., URMACHER, C., and DECOSSE, J. J. (1985) Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg.Gynecol.Obstet.* 161[6], 509-517.

GRIFAICHI, F., PADOVANI, A., ROMEO, F., TRINCA, C., MOSCETTI, L., and CORTESI, E. (2001) Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. *Tumori* 87[1], 58-59.

HEIDELBERGER C, GRIESBACH L, MONTAG BJ, and ET AL. (1958) Studies on fluorinated pyrimidines. Effects on transplanted tumors. *Cancer* 18, 305-317.

HOFFMAN, R., WELTON, M. L., KLENCKE, B., WEINBERG, V., and KRIEG, R. (1999) The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment

tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 44[1], 127-131.

HOLLY, E. A., WHITTEMORE, A. S., ASTON, D. A., AHN, D. K., NICKOLOFF, B. J., and KRISTIANSEN, J. J. (1989) Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J.Natl.Cancer Inst.* 81[22], 1726-1731.

HU, K., MINSKY, B. D., COHEN, A. M., KELSEN, D. P., GUILLEM, J. G., PATY, P. P., and QUAN, S. H. (1999) 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treated with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. *J Surg.Oncol* 70[2], 71-77.

HUNG, A., CRANE, C., DELCLOS, M., BALLO, M., AJANI, J., LIN, E., FEIG, B., SKIBBER, J., and JANJAN, N. (2003) Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 97[5], 1195-1202.

HUTCHINS L, UNGER JM, CROWLEY JJ, and ET AL. (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341, 2061-2067.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). (1987) TNM Classification of Malignant Tumours. New York, NY, Springer-Verlag.

JAMES RD, CUNNINGHAM D, DAVIDSON N, and ET AL. (2000) Chemoradiation and maintenance chemotherapy for patients with anal carcinoma: a phase II trial of the UK coordinating committee for cancer research (UKCCCR) anal cancer working party. *Proceedings of ASCO 2000*; 19, [abstract 1045].

JAMES, R., MEADOWS, H., and WAN, S. (2005) ACT II: the second UK phase III anal cancer trial. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 17[5], 364-366.

JAMES, R. D., POINTON, R. S., and MARTIN, S. (1985) Local radiotherapy in the management of squamous carcinoma of the anus. *Br.J.Surg.* 72[4], 282-285.

JEPHCOTT, C. R., PALTIEL, C., and HAY, J. (2004) Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clin Oncol (R.Coll.Radiol.)* 16[8], 530-535.

JOHN M. (1998) Five year results and analyses of a phase III randomized RTOG/ECOG chemoradiation protocol for anal cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 17, 258a.

JOHN MJ, FLAM M, LOVALVO L, and et al. (1987) Feasibility of non-surgical definitive management of anal canal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13, 299-303.

JOHN, M. (1998) Five year results and analyses of a phase III randomized RTOG/ECOG chemoradiation protocol for anal cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 17, 258a.

JOHN, M., PAJAK, T., FLAM, M., HOFFMAN, J., MARKOE, A., WOLKOV, H., and PARIS, K. (1996) Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J.Sci.Am.* 2[4], 205-211.

JOHNSON, L. G., MADELEINE, M. M., NEWCOMER, L. M., SCHWARTZ, S. M., and DALING, J. R. (2004) Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 101[2], 281-288.

KANTARJIAN, H. M., KEATING, M. J., WALTERS, R. S., SMITH, T. L., CORK, A., MCCREDIE, K. B., and FREIREICH, E. J. (1986) Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 4[12], 1748-1757.

KAPLAN EL E MEIER P. (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-481.

KARL RC, SMITH SK, FABRI PJ, and SMITH SK. (1995) Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2, 107-113.

KLAS, J. V., ROTHENBERGER, D. A., WONG, W. D., and MADOFF, R. D. (1999) Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 85[8], 1686-1693.

KLOTZ, R. G., Jr., PAMUKCOGLU, T., and SOUILLIARD, D. H. (1967b) Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. *Cancer* 20[10], 1727-1745.

LE, L. H., CHETTY, R., and MOORE, M. J. (2005) Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 124[1], 20-23.

MARTENSON, J. A., Jr. and GUNDERSON, L. L. (1993) External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 71[5], 1736-1740.

MARTENSON, J. A., LIPSITZ, S. R., LEFKOPOULOU, M., ENGSTROM, P. F., DAYAL, Y. Y., COBAU, C. D., OKEN, M. M., and HALLER, D. G. (1995) Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 76[10], 1731-1736.

MARTENSON, J. A., LIPSITZ, S. R., WAGNER, H., Jr., KAPLAN, E. H., OTTEMAN, L. A., SCHUCHTER, L. M., MANSOUR, E. G., TALAMONTI, M. S., and BENSON, A. B., III. (1996) Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 35[4], 745-749.

MCGLENNEN, R. C. (2000) Human papillomavirus oncogenesis. *Clin.Lab Med.* 20[2], 383-406.

MELBYE, M., RABKIN, C., FRISCH, M., and BIGGAR, R. J. (1994) Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am.J.Epidemiol.* 139[8], 772-780.

- MELBYE, M. and SPROGEL, P. (1991) Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 338[8768], 657-659.
- MEROPOL NJ and MAYER RJ. (2005) Combined-modality therapy of poor prognosis anal canal carcinoma: A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Proc Am Soc Clin Oncol.* abs 238.
- MEROPOL NJ, NIEDZWIECKI D, , Shank B, and , et al. (1999) Combined modality therapy of poor risk anal carcinoma: a phase II study of the cancer and leukemia group B (CALGB). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18, 237a(abst).
- MINSKY BD, HOFFMAN JP, and , Kelsen DP. (2001) Cancer of the anal regionIn: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* , 1319-1342. 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Williams and Wilkins.
- MIZUSHIMA Y, KASHII T, SUGIYAMA S, and KOBAYASHIM. (1996) Characteristics of lung cancer in the elderly. *Anticancer Res* 16, 3181-3184.
- MONFARDINI S, SORIO R, BOES GH, and ET AL. (1995) Entry and evaluation of elderly patients in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) new-drug-development studies. *Cancer* 76, 333-338.
- MYERSON, R. J., KARNELL, L. H., and MENCK, H. R. (1997) The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 80[4], 805-815.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. (2007) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp) (Accessed march 18, 2007).
- NEWMAN, G., CALVERLEY, D. C., ACKER, B. D., MANJI, M., HAY, J., and FLORES, A. D. (1992) The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother.Oncol.* 25[3], 196-202.
- NIGRO ND. (1987) Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 11, 446-451.
- NIGRO, N. D. (1984) An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis.Colon Rectum* 27[12], 763-766.
- NILSSON, P. J., SVENSSON, C., GOLDMAN, S., and GLIMELIUS, B. (2002) Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br.J.Surg.* 89[11], 1425-1429.
- NORTHOVER, J. M. (1991) Epidermoid cancer of the anus--the surgeon retreats. *J R.Soc.Med.* 84[7], 389-390.

OTIM-OYET, D., FORD, H. T., FISHER, C., CROW, J., and HORWICH, A. (1990) Radical radiotherapy for carcinoma of the anal canal. *Clin Oncol (R.Coll.Radiol.)* 2[2], 84-89.

PALEFSKY, J. M., HOLLY, E. A., RALSTON, M. L., JAY, N., BERRY, J. M., and DARRAGH, T. M. (1998) High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 12[5], 495-503.

PAPILLON, J., MAYER, M., MONTBARBON, J. F., GERARD, J. P., CHASSARD, J. L., and BAILLY, C. (1983) A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 51[10], 1830-1837.

PAPILLON, J. and MONTBARBON, J. F. (1987) Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis.Colon Rectum* 30[5], 324-333.

PEDDADA, A. V., SMITH, D. E., RAO, A. R., FROST, D. B., and KAGAN, A. R. (1997) Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 37[5], 1101-1105.

PEDERSEN-BJERGAARD, J., PHILIP, P., LARSEN, S. O., ANDERSSON, M., DAUGAARD, G., ERSBOLL, J., HANSEN, S. W., HOU-JENSEN, K., NIELSEN, D., SIGSGAARD, T. C., and . (1993) Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 7[12], 1975-1986.

PEIFFERT, D., BAYLAC F, and ET AL. (1997) Conservative Treatment by Irradiation of Epidermoid Cancers of the Anal Canal: Prognostic Factors of tumoral Control and Complications. *Int J Radiation Oncology Biol.Phys.* 37[2], 313-324.

PEIFFERT, D., GIOVANNINI, M., DUCREUX, M., MICHEL, P., FRANCOIS, E., LEMANSKI, C., MIRABEL, X., CVITKOVIC, F., LUPORSI, E., CONROY, T., and GERARD, J. P. (2001) High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann.Oncol.* 12[3], 397-404.

PENN, I. (1993) Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 12[6 Pt 2], S328-S336.

PENN, I. (1986) Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 58[3], 611-616.

PETERS, R. K. and MACK, T. M. (1983) Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br.J.Cancer* 48[5], 629-636.

PIGNON, T., HORIOT, J. C., BOLLA, M., VAN, Poppel H., BARTELINK, H., ROELOFSEN, F., PENE, F., GERARD, A., EINHORN, N., NGUYEN, T. D.,

---

- VANGLABBEKE, M., and SCALLIET, P. (1997) Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother.Oncol.* 42[2], 107-120.
- PINTOR, M. P., NORTHOVER, J. M., and NICHOLLS, R. J. (1989) Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br.J.Surg.* 76[8], 806-810.
- PLACE, R. J., GREGORCYK, S. G., HUBER, P. J., and SIMMANG, C. L. (2001) Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis.Colon Rectum* 44[4], 506-512.
- RABKIN, C. S. and YELLIN, F. (1994) Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J.Natl.Cancer Inst.* 86[22], 1711-1716.
- RENEHAN, A. G., SAUNDERS, M. P., SCHOFIELD, P. F., and O'DWYER, S. T. (2005) Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br.J.Surg.* 92[5], 605-614.
- RODRIGUEZ-RIAO JJ and ET AL. (2006) 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (CDDP) induction chemotherapy followed by combined external beam radiation therapy (XRT) and mitomycin-C (MMC) and 5-FU chemotherapy in locally advanced anal canal cancer (ACC). *Journal of Clinical Oncology* 25[June 20 Supplement], 18S.
- RYAN, D. P. and MAYER, R. J. (2000) Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr.Opin.Oncol.* 12[4], 345-352.
- SAMET J, HUNT WC, KEY C, HUMBLE CG, and , Goodwin JS. (1986) Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA* 255, 3385-3390.
- SATHISH, N., ABRAHAM, P., PEEDICAYIL, A., SRIDHARAN, G., and CHANDY, G. (2005) HPV 16 E6 sequence variations in Indian patients with cervical neoplasia. *Cancer Lett.* 229[1], 93-99.
- SATO, H., KOH, P. K., and BARTOLO, D. C. (2005) Management of anal canal cancer. *Dis.Colon Rectum* 48[6], 1301-1315.
- SEMELKA RC. (2002) Gastrointestinal tract. In: Semelka RC (eds). *Abdominal-pelvic MRI*, 1st ed. Pedro MS, Armao D et al. 527-649. New York: Wiley-Liss.
- SGADARI, C., BARILLARI, G., TOSCHI, E., CARLEI, D., BACIGALUPO, I., BACCARINI, S., PALLADINO, C., LEONE, P., BUGARINI, R., MALAVASI, L., CAFARO, A., FALCHI, M., VALDEMBRI, D., REZZA, G., BUSSOLINO, F., MONINI, P., and ENSOLI, B. (2002) HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat.Med.* 8[3], 225-232.
- SHAFIK, A. (1987) A concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation. *Dis.Colon Rectum* 30[12], 970-982.
- SILLMAN, F. H. and SEDLIS, A. (1991) Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. *Dermatol.Clin.* 9[2], 353-369.

SINGH, R., NIME, F., and MITTELMAN, A. (1981) Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 48[2], 411-415.

SISCHY, B., DOGGETT, R. L., KRALL, J. M., TAYLOR, D. G., SAUSE, W. T., LIPSETT, J. A., and SEYDEL, H. G. (1989) Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J.Natl.Cancer Inst.* 81[11], 850-856.

SMITH, A. J., WHELAN, P., CUMMINGS, B. J., and STERN, H. S. (2001) Management of persistent or locally recurrent epidermoid cancer of the anal canal with abdominoperineal resection. *Acta Oncol.* 40[1], 34-36.

SOOD, A. K. (1991) Cigarette smoking and cervical cancer: meta-analysis and critical review of recent studies. *Am.J.Prev.Med.* 7[4], 208-213.

STADLER, R. F., GREGORCYK, S. G., EUHUS, D. M., PLACE, R. J., HUBER, P. J., and SIMMANG, C. L. (2004) Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis.Colon Rectum* 47[8], 1305-1309.

STEARNS, M. W., Jr. and QUAN, S. H. (1970) Epidermoid carcinoma of the anorectum. *Surg.Gynecol.Obstet.* 131[5], 953-957.

STEARNS, M. W., Jr., URMACHER, C., STERNBERG, S. S., WOODRUFF, J., and ATTIYEH, F. (1980) Cancer of the anal canal. *Curr.Probl.Cancer* 4[12], 1-44.

TANUM, G., TVEIT, K., KARLSEN, K. O., and HAUER-JENSEN, M. (1991) Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer* 67[10], 2462-2466.

TANUM, G., TVEIT, K. M., and KARLSEN, K. O. (1993) Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumour response and acute toxicity. *Oncology* 50[1], 14-17.

TILSTON, P. (1997) Anal human papillomavirus and anal cancer. *J.Clin.Pathol.* 50[8], 625-634.

TOUBOUL, E., SCHLIENGER, M., BUFFAT, L., LEFKOPOULOS, D., PENE, F., PARC, R., TIRET, E., GALLOT, D., MALAFOSSE, M., and LAUGIER, A. (1994) Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 73[6], 1569-1579.

UKCCCR. (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 348[9034], 1049-1054.

VERONESI A, LO RE G, CARBONE A, TROVO MG, DAL BO V, TALAMINI R, and ET AL. (1994) Multimodal treatment of locally advanced transitional cell bladder carcinoma in elderly patients. *Eur J Cancer* 30A, 918-920.

- VIETTI T, EGGERDING F, and VALERIOTE F. (1971) Combined effect of X-radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *JNCI* 47, 865.
- VORDERMARK, D., SAILER, M., FLENTJE, M., THIEDE, A., and KOLBL, O. (1999) Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother.Oncol* 52[3], 239-243.
- WADE, D. S., HERRERA, L., CASTILLO, N. B., and PETRELLI, N. J. (1989) Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg.Gynecol.Obstet.* 169[3], 238-242.
- WELCH, J. P. and MALT, R. A. (1977) Appraisal of the treatment of carcinoma of the anus and anal canal. *Surg.Gynecol.Obstet.* 145[6], 837-841.
- WENDELL-SMITH, C. P. (2000) Anorectal nomenclature: fundamental terminology. *Dis.Colon Rectum* 43[10], 1349-1358.
- WERNES, B. A., LEVINE, A. J., and HOWLEY, P. M. (1990) Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248[4951], 76-79.
- WONG, C. S., TSANG, R. W., CUMMINGS, B. J., FYLES, A. W., COUTURE, J., BRIERLEY, J. D., and PINTILIE, M. (2000) Proliferation parameters in epidermoid carcinomas of the anal canal. *Radiother.Oncol.* 56[3], 349-353.
- ZUR, Hausen H. (1999) Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin.Cancer Biol.* 9[6], 405-411.

# ANEXOS

## 9. Anexo

**De:** "Lyman, Heather" <H.Lyman@imedex.com>  
**Para:** "Luis Olivatto" <olivatto@globo.com>  
**Cópia:**  
**Assunto:** Abstract Status Confirmation  
**Data:** Tue, 20 Jun 2006 15:48:58 -0500

---



20 June 2006

Luis Olivatto,  
Instituto Nacional do Cancer  
Pça Cruz vermelha 23  
Andre Cavalcanti 37  
Rio de Janeiro, 20231-050  
BRAZIL

Dear Luis Olivatto, :

We are making final arrangements for the **8th World Congress on Gastrointestinal Cancer** to be held 28 June - 1 July 2006 at the Centre de Convencions Internacional de Barcelona (CCIB), and are looking forward to your participation. Over 3000 delegates have registered for the Congress, and yours is one of a record 354 abstracts to be presented. Following are important details concerning your abstract presentation. Please read these additional details carefully.

### Poster Discussion

We are pleased to confirm that your abstract shown below has been accepted for a poster presentation with discussion:

Abstract Title: **Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: Long-term results**

Abstract Number: 397.00

Authors: Luis Olivatto <sup>1</sup> Vania Cabral <sup>1</sup> Arthur Accioli <sup>1</sup> Marcos Bezerra <sup>1</sup>  
Erick Santarém <sup>1</sup> Isabele Small <sup>1</sup> Ana Faccizoli <sup>1</sup> José Humberto  
Simões <sup>1</sup> Carlos Gil Ferreira <sup>1</sup>

Author Affiliations: 1. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil  
2.  
3.  
4.  
5.  
6.  
7.  
8.  
9.  
10.

Session: No Session Allocated,

**URGENT:**

**You will need to submit a 4-5 slide PowerPoint file of summarizing your poster to Imedex so the session chair, Arnaud Roth, MD can discuss it during the poster discussion session. Please email your PowerPoint file to Heather Lyman at [h.lyman@imedex.com](mailto:h.lyman@imedex.com) today! Also, please plan to attend this session in case the panel or audience has specific questions regarding your poster. Your poster will also be on display with the other posters.**

Sincerely,  
Imedex Abstract Management  
**Imedex, Inc.**  
4325 Alexander Drive  
Alpharetta, Georgia 30022  
Tel.: +1 (770) 751 7332  
Fax: +1 (770) 751 7334  
[www.imedex.com](http://www.imedex.com)  
Email: [abstracts@imedex.com](mailto:abstracts@imedex.com)