

CÂNCER DE ÂNUS: ANÁLISE DE 31 CASOS

Anal cancer: analysis of 31 cases

FELIPE JOSÉ SILVA MELO CRUZ¹, EDSON MARTINS DA ROCHA NETO¹,
ALEXANDRE ANDRADE SOUZA¹, CÍNTIA BARBOZA BATISTA¹, LÍVIA MARIA
DA PAZ PORTELA¹, MARINA BUCAR BARJUD¹, SABAS CARLOS VIEIRA²

Resumo

O câncer de ânus é uma doença incomum, responsável por apenas 4% das neoplasias do trato gastrointestinal baixo. Na maioria dos casos, os tumores são de origem epidérmica, apresentam radio e quimiossensibilidade e a sobrevida dos pacientes após cinco anos varia de 60% a 80%. O presente estudo apresenta uma série de 31 pacientes com câncer de ânus atendidos no Hospital São Marcos, de julho de 1998 a novembro de 2003. A faixa etária variou de 18 a 95 anos (mediana 62 anos), com predominância do sexo feminino na proporção de 3:1. O carcinoma espinocelular mostrou-se o tipo histológico mais prevalente. O tratamento mais empregado foi a combinação entre radio e quimioterapia, seguido da radioterapia exclusiva. A sobrevida global após 42 meses de seguimento foi de 64,3%.

Palavras-chave: Neoplasias do ânus; Carcinoma de células escamosas; Tratamento; Evolução.

Keywords: Anus neoplasms; Carcinoma squamous cell; Treatment; Outcome.

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Piauí.
2. Professor Assistente de Cirurgia da Universidade Federal do Piauí e Oncologista do Hospital São Marcos.

Endereço para correspondência: Felipe José Silva Melo Cruz
- R. Adalberto Correia Lima, 2175 - Planalto Ininga - Teresina - PI - CEP 64049-680 - Tel.: (0XX86) 9452-7865 - e-mail: sabasvieira@uol.com.br; felipemcruz@yahoo.com.br

Introdução

O câncer de ânus é uma doença incomum, responsável por apenas 4% das neoplasias do trato gastrointestinal, com uma incidência anual de cerca de um por 100.000 habitantes na população heterossexual¹. Em geral, há um discreto predomínio em mulheres na proporção de 1,5:1, embora na Europa a proporção em mulheres seja maior (de três a seis vezes)².

O comportamento sexual está relacionado à ocorrência do câncer de ânus, sendo o papilomavírus humano (HPV) o principal agente etiológico relacionado a esta neoplasia. A incidência é muito maior em homens que praticam sexo anal (35 por 100.000 habitantes) e pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam duas vezes mais risco de desenvolver a neoplasia²⁻³.

Na maioria dos casos, os tumores são de origem epidérmica e apresentam radio e quimiossensibilidade. O prognóstico é pior em pacientes com mais de 65 anos, em tumores pouco diferenciados, de maior diâmetro superior a 2 cm e localizados no canal anal²⁻⁵. A sobrevida em 5 anos em outras séries varia de 60%-80%⁴⁻⁹.

O presente estudo apresenta uma série dos pacientes com câncer de ânus atendidos no Hospital São Marcos (Teresina-PI), um hospital terciário de atendimento de pacientes com câncer, filantrópico e sem fins lucrativos, vinculado à Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer e que atende pacientes do Estado do Piauí e de parte dos Estados do Maranhão, Pará e Tocantins.

Casuística e métodos

Foi analisada uma amostra de conveniência de 31 pacientes com o diagnóstico de câncer de ânus atendidos no Hospital São Marcos, de julho de 1998 a novembro de 2003, dentre os quais 23 apresentavam seguimento. Em todos os casos, o diagnóstico foi confirmado por estudo anatomopatológico de biópsia da lesão. Foram levantados dados referentes à idade e sexo dos pacientes, tipo histológico, grau de diferenciação e estadiamento (UICC) do tumor, tratamento realizado e ocorrência de recidiva, os quais foram registrados em uma ficha padrão. A sobrevida global foi calculada por meio do método de Kaplan-Meier e a análise descritiva dos dados foi realizada através da distribuição de frequências. O programa Winstat® foi utilizado para a realização do cálculo da sobrevida e análise descritiva dos dados, adotando-se um nível de significância de 5%.

Resultados

A idade dos pacientes variou de 18 a 95 anos (mediana de 62 anos), sendo 74% do sexo feminino e 26% do sexo masculino. O período de acompanhamento variou de 1 a 42 meses (mediana = 17,9 meses).

Quanto ao estadiamento, três pacientes eram estágio I, 17 classificados como estágio II, cinco IIIA, quatro IIIB, um IV e um estágio indeterminado. Com relação ao

grau de diferenciação, oito pacientes eram G1, nove G2, 12 G3 e dois GX. Quanto ao tipo histológico, 24 casos apresentaram carcinoma espinocelular, quatro carcinoma cloacogênico, um carcinoma mucinoso e dois melanomas (tabela 1).

Com relação aos tratamentos empregados, 15 pacientes submeteram-se a quimiorradioterapia, oito à radioterapia exclusiva, dois à ressecção do tumor, um a radioterapia seguida de cirurgia e um a radioquimioterapia seguido da ressecção local do tumor. Em quatro pacientes não foi possível verificar qual o tratamento utilizado (tabela 2). A idade dos pacientes submetidos a radioquimioterapia foi de $57,0 \pm 2,9$ e dos pacientes submetidos à radioterapia exclusiva foi de $70,3 \pm 5,0$ ($p < 0,05$).

Entre os pacientes que se submeteram à quimioterapia, os esquemas utilizados foram: 5-fluorouracil + ácido folínico (10), 5-fluorouracil + cisplatina (4) e 5-fluorouracil + mitomicina (2) (tabela 2).

A sobrevida global após 17,9 meses foi de 85,7% e após 42 meses foi de 64,3% (gráfico 1). Não foi observada recidiva entre os casos analisados.

Entre os pacientes da série, foram observados sete óbitos. A idade desses pacientes variou de 48 a 95 anos (mediana: 60 anos). Quanto ao estadiamento, três eram estágio II, três IIIA e um IIIB. Com relação ao grau de diferenciação, três G2, três G3 e um GX, e

Tabela 1 - Características do tumor

Características		Nº de pacientes	Frequência relativa (%)	Nº de óbitos
Estadiamento	I	3	9,7	0
	II	17	54,8	3
	IIIA	5	16,2	3
	IIIB	4	12,9	1
	IV	1	3,2	0
	Indeterminado	1	3,2	0
Grau de Diferenciação	G1	8	25,8	0
	G2	9	29	3
	G3	12	38,7	3
	GX	2	6,5	1
Tipo Histológico	Carcinoma Espinocelular	24	77,5	4
	Carcinoma Cloacogênico	4	12,9	2
	Carcinoma Mucinoso	1	3,2	0
	Melanoma	2	6,4	1

quanto ao tipo histológico, quatro eram carcinoma espinocelular, dois carcinoma cloacogênico e um melanoma (tabela 1). Quanto ao tratamento, quatro receberam radioterapia isolada, um quimiorradioterapia e um apenas cirurgia (tabela 2). Portanto, o número de óbitos foi observado principalmente entre a idade acima de 48 anos, estadiamento II e IIIA, grau de diferenciação G2 e G3, tipo histológico carcinoma espinocelular e a radioterapia como modalidade de tratamento utilizada.

Dos 31 pacientes, oito (25,8%) foram perdidos de seguimento, impossibilitando inferências com relação aos possíveis fatores prognósticos independentes. Apesar do elevado percentual de perdidos de seguimento, somente o cálculo da probabilidade de sobrevida global e a respectiva curva de sobrevida estão apresentados neste estudo, tendo em vista a dificuldade na atualização do follow-up dos pacientes.

Discussão

O câncer anal pode acometer tanto o canal anal como a margem anal. Tumores que acometem o canal anal são de pior prognóstico que os tumores da margem anal, embora nem sempre seja possível a localização exata da origem do tumor. Em geral, tumores do canal anal são mais frequentes no sexo feminino e tumores da margem anal são mais frequentes no sexo masculino. A incidência do câncer de ânus é maior no sexo feminino⁵⁻⁷, assim como verificado em nossa série.

Os sintomas mais comuns do câncer de ânus são prurido, dor e ardor na região anal e perianal, sangramento nas evacuações, fezes filiformes e incontinência fecal²⁻⁴. Quando uma lesão suspeita é encontrada, o diagnóstico deve ser confirmado pelo exame histopatológico, que deve ser seguido pelo exame radiológico para detectar a extensão da lesão. O estadiamento locorregional deve incluir ultra-sonografia endoanal, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética da pelve. A vantagem da ressonância magnética sobre a tomografia computadorizada está na melhor visualização das estruturas da pelve. O estadiamento sistêmico deve ser complementado com uma tomografia computadorizada de abdome e uma radiografia ou tomografia de tórax².

O tamanho do tumor é fator relevante para o prognóstico da doença²⁻⁴. Tumores menores que 2 cm (estádio I) têm melhor prognóstico, o que reforça a importância do diagnóstico precoce da doença. O parâmetro diâmetro do tumor não pôde ser analisado no presente estudo por falta de registro nos prontuários verificados.

O grau de diferenciação também constitui fator importante para o prognóstico, uma vez que neoplasias pouco diferenciadas tendem a ser mais agressivas¹⁰⁻¹³. Na casuística analisada, os pacientes que foram a óbito apresentavam graus de diferenciação G2 ou G3, não sendo verificado óbito em pacientes com tumores G1. Entretanto, não foi possível verificar a relação entre o grau de diferenciação e a sobrevida dos pacientes, devido ao elevado percentual de perdidos de seguimento neste estudo.

Tabela 2 - Tratamento realizado

Tratamento	Esquema de Quimioterapia	Nº de pacientes	Freqüência relativa (%)	N. de óbitos
Radioterapia + Quimioterapia	5- Fluorouracil + ácido folínico	10	32,3	0
	5-Fluorouracil + cisplatina	4	12,9	1
	5- Fluorouracil + Mitomicina	1	3,2	0
Radioterapia	—	8	25,8	4
Radioterapia + Quimioterapia + Cirurgia	5-Fluorouracil + Mitomicina	1	3,2	0
Cirurgia	—	2	6,5	1
Radioterapia + Cirurgia	—	1	3,2	0
Não especificado	—	4	12,9	1

Os carcinomas de origem epidérmica representam quase a totalidade das neoplasias anais. Entre estas neoplasias, o carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais frequente, seguido do carcinoma cloacogênico¹⁴⁻¹⁵, o que está de acordo com a nossa casuística (tabela 1). A distinção do subtipo de carcinoma de origem epidérmica entre epidermóide, cloacogênico e basolóide não é importante do ponto de vista do tratamento a ser empregado, uma vez que tais tumores apresentam comportamentos semelhantes, possuindo, em geral, radio e quimiossensibilidade^{2,16}.

A ocorrência de melanoma da região perianal é extremamente rara, representando na maioria das séries analisadas cerca de 1% a 7% das neoplasias do canal anal¹⁷⁻¹⁹, o que está de acordo com o verificado neste estudo. O tratamento padrão do melanoma da região perianal é a ressecção tumoral ampla, que pode incluir uma ressecção abdominoperineal do reto. A sobrevida em cinco anos dos pacientes com melanoma de ânus é baixa, situando-se em torno de 17%²⁰⁻²¹.

Devido à radio e à quimiossensibilidade da maioria dos tumores malignos da região anal, o tratamento padrão desta neoplasia consiste na associação de radio e quimioterapia¹⁴, como foi verificado na maioria dos pacientes analisados (tabela 2). A combinação da radio e da quimioterapia permite o uso de doses menores de radiação, o que contribui para a diminuição da morbidade aguda e crônica do tratamento, embora a sobrevida em cinco anos seja semelhante dos pacientes submetidos apenas à radioterapia, situando-se em torno de 70%¹⁷⁻¹⁸. Os principais fatores a serem considerados na opção pela radioterapia exclusiva são a idade avançada e a presença de comorbidades. Na série analisada, a idade dos pacientes submetidos à radioterapia exclusiva foi significativamente maior que a dos pacientes submetidos a quimiorradioterapia.

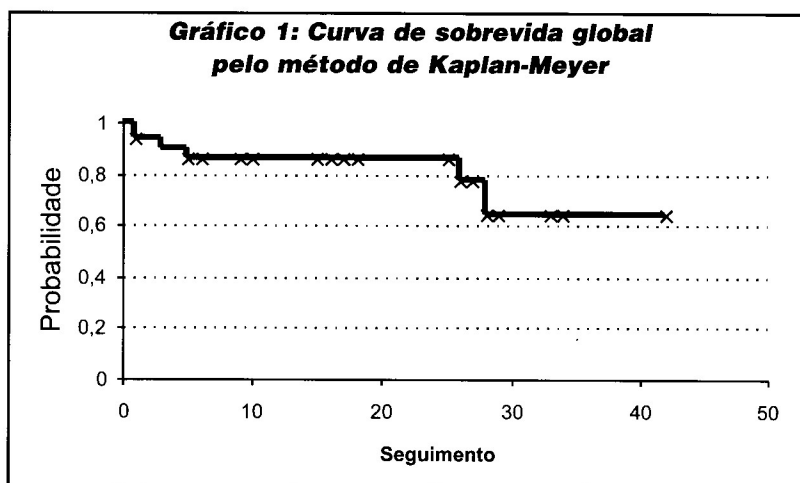
Uma opção no tratamento de pacientes com tumores pequenos (< 2 cm) envolvendo a margem anal e a pele perianal é a ressecção local com margem de segurança de 1 cm. Entretanto, tal medida só pode ser adotada caso não haja o comprometimento do esfíncter anal¹⁷. A ressecção local foi utilizada apenas em um dos pacientes analisados.

O outro paciente tratado apenas com cirurgia apre-

sentava melanoma. Os melanomas não apresentam radio e quimiossensibilidade e devem ser tratados como cânceres de pele, sendo o tratamento de escolha a ressecção cirúrgica²². No caso analisado, o paciente submeteu-se a uma ressecção abdominoperineal do reto, uma vez que havia comprometimento esfíncteriano.

A ressecção abdominoperineal era outrora o tratamento padrão para o câncer de ânus. Entretanto, a sobrevida em cinco anos dos pacientes tratados com a combinação entre radio e quimioterapia mostrou-se semelhante à dos pacientes submetidos ao tratamento radical¹⁸. Atualmente, a ressecção abdominoperineal para o tratamento do câncer de ânus está reservada apenas para pacientes com doença residual ou recorrente, após o término do tratamento combinado com radio e quimioterapia ou após a radioterapia exclusiva. Entre os pacientes analisados, apenas um apresentou doença residual, a qual foi abordada com a ressecção abdominoperineal.

Com relação à quimioterapia, o 5-fluorouracil é atualmente empregado em praticamente todos os esquemas, podendo ser associado a mitomicina, à cisplatina ou ao ácido folínico. Estudos demonstram que a associação 5-fluorouracil + mitomicina combinada à radioterapia apresenta melhores resultados com relação ao intervalo livre de doença e à necessidade de colostomia quando comparado ao tratamento combinado de radioterapia com o uso de somente 5-fluorouracil²¹⁻²³. O esquema 5-fluorouracil + cisplatina combinado à radioterapia ainda está sob avaliação, mas há indícios de que tal esquema apresenta resultados animadores como terapia de resgate²⁴⁻²⁵. O ácido folínico pode ser utilizado como alternativa à mitomi-



cina, quando esta droga não estiver disponível.

Entre os pacientes em estudo, a sobrevida após 42 meses de seguimento foi de 64,3%. São considerados de pior prognóstico os fatores idade avançada, estadiamento elevado e baixo grau de diferenciação^{2,13-14}. Devido ao elevado percentual (26%) de perdidos de seguimento, não foi possível verificar a associação entre estes parâmetros e a sobrevida dos pacientes nesta série.

Conclusão

Na nossa instituição, o câncer de canal anal é diagnosticado principalmente no estágio II, sendo o tipo histológico mais prevalente o carcinoma espinocelular. O principal tratamento empregado é a combinação entre radio e quimioterapia, seguido da radioterapia isolada nos pacientes com idade avançada e presença de co-morbidades.

Summary

The anal cancer is an uncommon malignancy, accounting for only 4% of all cancers of the lower alimentary tract. Squamous cell carcinomas make up the majority of all primary cancer of anus. In general, the anal cancer can be cured by chemoradiotherapy, and the overall five years survival of the patients varies from 60 to 80%. This study shows a serie of 31 patients with anal cancer attended at Hospital São Marcos from july of 1998 to november of 2003. The median age was 62 years (range, 18-95 years), and most of the patients were females (3:1). Epidermoid carcinoma was the histologic type more prevalent. Concomitant chemotherapy and radiotherapy was prescribed to most of the patients, followed by radiotherapy without chemotherapy. Overall survive rate after 42 months was 64.3%.

Referências Bibliográficas

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
- Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. Lancet Oncol 2004; 5:149-57.
- Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology staging, epidemiology, treatment. Curr Opin Oncol 2000; 12:345-52.
- Chauveinc L, Buthaud X, Falcou MC et al. Anal canal cancer treatment: practical limitations of routine prescription of concurrent chemotherapy and radiotherapy. Br J Cancer 2003; 89:2057-61.
- Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. Dis Colon Rectum 2003; 46:1517-24.
- Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1259-73.
- Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. Cancer 1999; 85:1686-93.
- Wang L, Yu Z, Qian T. Radiotherapy for early anal cancer: a report of 27 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1999; 21:455-7.
- Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283): an Eastern Cooperative Oncology Group study. Cancer 1995; 76:1731-6.
- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000; 342:792-800.
- Fuzioka AK, Novaes PERS, Peres O et al. Papel da radioterapia no tratamento do carcinoma do ânus. Rev Imagem 1988; 10:169-71.
- Fuchshuber PR, Rodrigue-Bigas M, Weber T et al. Anal canal and perianal epidermoid cancers. J Am Coll Surg 1997; 185:494-505.
- Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in treatment of locally advanced anal cancer: results of phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997; 15:2040-49.
- Gerard JP, Ayzac L, Hun D et al. Treatment of anal carcinoma with high dose radiation and concomitant fluoracil-cisplatinum: long-term results in 95 patients. Radiother Oncol 1998; 46:249-56.
- Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J et al. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer Res 1991; 51:1014-9.
- Willians GR, Talbot IC. Anal carcinoma: a histological review. Histopathology 1994; 25:507-16.
- Nakagawa WT, Vieira RAC, Rossi BM, Lopes A. Carcinoma do canal anal: análise de 69 pacientes. Rev Col Bras Cir 1996; 23:89-92.
- Sischy B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:1587-93.
- Cantril ST, Green JP, Schall GL et al. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:1271-8.
- Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma: a 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Dis Colon Rectum 1995; 38:146-51.
- Albuquerque IC, Alves Filho EF, Nunes BLBBP et al. Melanoma amelanótico anorretal. Rev Bras Colo-Proctol 2000; 20:31-4.
- Enker WE, Heilwell M, Janov AJ et al. Improved survival in epidermoid carcinoma of the anus in association with preoperative multidisciplinary therapy. Arch Surg 1986; 121:1386-90.
- Flam M, John M, Pajak T et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 14:2527-39.
- Rich TA, Ajani JA, Morrison WH et al. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. Radiother Oncol 1993; 27:209-15.
- Ajani JA. Radiation Therapy Oncology Group: Phase III Randomized Study of Fluorouracil and Mitomycin With Concurrent Radiotherapy Versus Fluorouracil and Cisplatin With Concurrent Radiotherapy in Patients With Anal Canal Carcinoma, RTOG-9811, Clinical trial, Active.