

BMJ Best Practice

Câncer anal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	13
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	14
Opções de tratamento	15
Novidades	17
Acompanhamento	18
Recomendações	18
Complicações	18
Prognóstico	19
Diretrizes	21
Diretrizes de diagnóstico	21
Diretrizes de tratamento	21
Recursos online	23
Nível de evidência	24
Referências	25
Aviso legal	30

Resumo

- ◇ O tipo mais comum é o carcinoma de células escamosas.
- ◇ Associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e comum em homens que fazem sexo com homens e em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles que são positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-positivos).
- ◇ Os sintomas manifestos geralmente são sangramento e dor anal.
- ◇ A taxa de cura é alta (75% a 90%).
- ◇ A maioria dos pacientes é curada sem realizar colostomia.
- ◇ O tratamento padrão para câncer anal é fluoruracila/mitomicina associada à radioterapia.
- ◇ Quimioterapia mais intensiva e radiação não melhoraram os resultados.

Definição

O câncer do ânus pode ocorrer em 3 regiões: a pele perianal, o canal anal e o reto inferior. Na maioria dos pacientes, o canal anal tem entre 3 e 4 cm de comprimento e se estende desde a margem anal até o assoalho pélvico. Uma distinção anatômica clara entre o canal anal e a margem anal é necessária por conta das histórias naturais diferentes de cânceres que surgem nessas 2 áreas. Há confusão considerável quando se compara séries na literatura por conta das definições diferentes usadas para canal anal e margem anal.

Para esclarecer essa questão, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) e o Union Internationale Contre le Cancer (UICC) concordaram que o canal anal estende-se do anel anorretal até a margem anal. Esta é uma distinção importante porque esses 2 órgãos diretivos também concordaram que tumores na margem anal se comportam de maneira semelhante a cânceres de pele e devem ser classificados como tumores de pele e tratados como tal. No entanto, se houver algum comprometimento da margem anal pelo tumor, ele deverá ser tratado como um câncer do canal anal.

Há uma variedade de tipos de células histológicas na área anal.^[1] A malignidade mais comum é o carcinoma de células escamosas. Como o epitélio da mucosa sobre o cólon retal é cuboide, transicional ou cloacogênico, podem surgir carcinomas. A maioria dos pesquisadores concorda que o prognóstico depende mais do estágio que do subtipo histológico. Por outro lado, um estudo usando uma análise multivariada relatou uma taxa de metástase à distância maior para pacientes com histologias basaloides.^[2] Adenocarcinomas podem surgir de criptas anais e devem ser tratados como um câncer retal. Por conta da localização e do maior fluxo linfático em comparação a adenocarcinomas retais, adenocarcinomas de criptas anais apresentam um risco mais elevado de disseminação nos linfonodos inguinais. Histologias cloacogênicas e de carcinoma de células escamosas são coletivamente definidas como cânceres do canal anal. Outras entidades histológicas raras podem surgir, como carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, linfomas e melanomas.

Epidemiologia

Cânceres da região anal são responsáveis por 1% a 2% de todos os cânceres do intestino grosso e 4% de todos os carcinomas anorretais. A maioria dos pacientes (75% a 80%) tem carcinomas de células escamosas.^[4] Aproximadamente 15% apresentam adenocarcinomas ou um componente de adenocarcinoma. Estes apresentam uma história natural semelhante à de câncer retal e são tratados de maneira parecida (quimiorradiação pré-operatória seguida por cirurgia radical).^[4]

Em 2011, foram estimados 5820 casos de câncer da região anal nos EUA: 2140 em homens e 3680 em mulheres.^[5] Estima-se que ocorrerão 690 mortes por ano. No Reino Unido, a incidência anual é de 1 por 100,000, com aproximadamente 500 casos novos por ano.^[6] Apesar de ainda serem tumores incomuns, a incidência de cânceres anais aumentou consideravelmente ao longo das últimas décadas. Esse aumento pode ser devido à transmissão sexual de papilomavírus humano (HPV), especialmente HPV-16 e HPV-18.^[7]

Há uma clara associação entre vírus da imunodeficiência humana (HIV) e câncer do canal anal. No entanto, o câncer anal não é uma malignidade que define a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). O cruzamento de referências de bancos de dados dos EUA para AIDS com aqueles para câncer revelou risco relativo (RR) de 84.1 para câncer anal em homens homossexuais no momento do diagnóstico de AIDS ou após este. O RR de câncer anal por até 5 anos antes do diagnóstico de AIDS foi de 13.9.^[8] Homens que fazem sexo com homens têm maior risco de câncer anal.^[9]

Pacientes submetidos a transplante de órgão sólido têm uma prevalência maior de câncer anal por conta da imunossupressão crônica. Em uma série de 3595 pacientes submetidos a transplante de órgão sólido, a prevalência de câncer anal foi de 0.11%, o que corresponde a um RR de aproximadamente 110.[10]

Etiologia

Lesões intraepiteliais escamosas anais estão associadas ao papilomavírus humano (HPV) e são comuns em homens que fazem sexo com homens (HSH) e em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles que são positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-positivos).[11] Elas são raras em homens heterossexuais, enquanto a prevalência é de 5% a 30% em HSH HIV-negativos. As lesões são raras entre mulheres HIV-negativas, mas são comuns em mulheres com imunossupressão e displasia do trato genital inferior relacionada ao HPV.[12] A prevalência de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau em HSH HIV-positivos atinge 52%.[9]

Fisiopatologia

A rota primária de disseminação do câncer do canal anal é extensão direta para os tecidos moles e vias linfáticas. Disseminação hematogênica é menos comum. No momento da apresentação, metástases nos linfonodos pélvicos são encontradas em 30% dos pacientes e metástases nos linfonodos inguinais, em 15% a 35%. A prevalência de metástase metacrônica nos linfonodos inguinais em pacientes que inicialmente apresentam nodos clinicamente negativos, e não são tratados para os linfonodos inguinais, é de 10% para T1, 8% para T2, 16% para T3 e 11% para T4. A maioria das metástases nos linfonodos inguinais é unilateral.

Comprometimento de linfonodos para-aórticos é incomum, sendo estadiado como M1 ou disseminação metastática. Somente 10% dos pacientes manifestam-se com metástases viscerais extrapélvicas no momento da apresentação. Essas metástases ocorrem mais comumente no fígado e pulmões.

Classificação

Sistema de estadiamento segundo o AJCC/UICC[3]

O American Joint Committee on Cancer (AJCC) e o Union Internationale Contre le Cancer (UICC) chegaram a um consenso de que o canal anal estende-se do anel anorretal até a margem anal.[3] A distinção é importante porque esses 2 órgãos diretivos também concordam que tumores na margem anal se comportam de maneira semelhante a cânceres de pele e devem ser classificados como tumores de pele e tratados como tal. No entanto, se houver algum comprometimento da margem anal pelo tumor, ele deverá ser tratado como um câncer do canal anal.

O sistema de estadiamento leva em consideração que o carcinoma do canal anal é primeiramente tratado por quimiorradiação (ou, em alguns casos, por radiação isolada). Ressecção abdominoperineal é reservada para pacientes que não respondem ao tratamento inicial. Desse modo, a classificação tamanho do tumor-nódulo-metástase (TNM) para cânceres do canal anal é clínica. O tumor primário é avaliado quanto ao tamanho. Tumores T4 também são avaliados quanto à invasão de estruturas locais, como a vagina, uretra ou bexiga. Há descritores adicionais, mas eles não afetam o agrupamento de estádios.

Estadiamento T de cânceres anais (baseado no tamanho do tumor primário)

- Tis - tumor in situ
- T1 - tumor ≤ 2 cm no diâmetro máximo
- T2 - tumor > 2 cm, mas ≤ 5 cm no diâmetro máximo
- T3 - tumor > 5 cm no diâmetro máximo
- T4 - tumor de qualquer tamanho que invade quaisquer estruturas adjacentes.

Estadiamento N de cânceres anais

- N0 - sem disseminação de linfonodos regionais
- N1 - disseminação para linfonodos perto do reto
- N2 - disseminação para linfonodos em um lado da virilha e/ou pelve
- N3 - disseminação para linfonodos perto do reto e na pelve ou virilha ou para ambos os lados da virilha ou pelve.

Estadiamento M de cânceres anais

- M0 - sem disseminação distante
- M1 - disseminação distante para órgãos internos ou linfonodos do abdome.

Agrupamento de estádios de cânceres anais

- Estádio 0 - Tis, N0, M0
- Estádio I - T1, N0, M0
- Estádio II - T2-T3, N0, M0
- Estádio IIIA - T4, N0, M0; ou T1-T3, N1, M0
- Estádio IIIB - T4, N1, M0; ou T1-T4, N2-N3, M0
- Estádio IV - T1-T4, N0-N3, M1.

Prevenção primária

Foi descrita uma associação entre infecção sexualmente transmissível em homens e mulheres e risco de câncer anal. Não está claro se esta associação ocorre devido ao papilomavírus humano (HPV) isolado ou também a outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).

Dados sugerem que a vacina contra HPV é útil na prevenção da infecção por HPV. Descobriu-se que a vacina quadrivalente contra HPV reduz a taxa de neoplasia intraepitelial anal (NIA) em homens que fazem sexo com homens e pode, portanto, ajudar a reduzir o risco de câncer anal nesses pacientes.[13] A vacina nonoalente contra HPV também está disponível.[18] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam a vacinação de rotina de meninas e meninos de 11 ou 12 anos de idade. [CDC: [human papillomavirus \(HPV\)](#)] A European Medicines Agency recomendou a extensão do uso de vacina para incluir a prevenção de lesões anais pré-malignas e cânceres anais em pacientes com 9 anos de idade ou mais.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem com 50 anos de idade consulta o seu médico de família por sangramento retal de coloração vermelho vivo. Ele nega dor ou trauma anal, uma história de vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou parceiros sexuais de alto risco, imunossupressão ou outros sintomas constitucionais. A continência anal é normal. No exame físico, há uma massa firme de 1.5 cm no canal anal, e suas fezes são positivas para guáiaço. Não há invasão da próstata. O abdome está flácido e não há desconforto abdominal. Os linfonodos inguinais bilaterais são clinicamente negativos. Seu hemograma completo está normal.

Outras apresentações

Os sintomas manifestos mais comuns de câncer anal são sangramento e dor anal. Outros sintomas menos comuns incluem prurido e uma massa palpável. Frequentemente, pacientes e seus médicos atribuem esses sintomas a hemorroidas por muitos meses antes do diagnóstico. Isso ressalta a importância de realizar um exame físico anorretal para pacientes com esses sintomas. Sangramento retal benigno decorrente de hemorroidas é um diagnóstico de exclusão.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O sintoma manifesto mais comum é sangramento retal e/ou dor. Comumente, os pacientes protelam a consulta com seus médicos. O médico de família geralmente é o primeiro a examinar o paciente.

História

Os principais pontos a serem questionados na anamnese incluem:

- Trauma anal
- Hemorroidas
- infecção pelo papilomavírus humano (HPV)
- Encontros sexuais de alto risco
- Uma história familiar de câncer colorretal (embora não exista nenhuma relação entre o câncer colorretal e o câncer anal, essa história é importante porque o sangramento retal pode estar relacionado ao câncer colorretal).

Exame físico, anoscopia e biópsia

Dada a localização do tumor, o exame físico é o procedimento mais importante para diagnóstico e estadiamento. O exame físico deve se concentrar nos linfonodos inguinais, no exame retal e anoscopia. Pacientes do sexo feminino devem passar por um exame ginecológico para excluir invasão vaginal. Mesmo se o local do sangramento for encontrado, caso esta seja a primeira vez que o paciente tenha apresentado sangramento retal, uma colonoscopia deverá ser realizada para excluir câncer colorretal. O sangramento hemorroidário benigno é um diagnóstico de exclusão.

Recomenda-se uma biópsia incisional para diagnóstico. Biópsias excisionais devem ser limitadas a lesões superficiais pequenas. Adenopatia inguinal clinicamente palpável deve ser aspirada para exame

citológico. Não é recomendável uma dissecação formal dos linfonodos inguinais por conta da morbidade associada, de sua falha em ter um impacto no desfecho e das altas taxas de controle alcançadas com quimiorradiação.

Imagens radiológicas

Embora a investigação metastática seja geralmente negativa, ela inclui tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve para avaliar o tumor primário e excluir metástases no fígado. Uma radiografia torácica ou TC do tórax será necessária se houver motivo para suspeitar de metástases pulmonares. Em uma série de 41 pacientes, tomografia por emissão de pósitrons (PET) detectou 91% de tumores primários não excisados em comparação com 59% detectados com TC isolada. Além disso, 17% dos linfonodos inguinais que foram negativos pela TC e pelo exame físico foram positivos pela PET.[19] No entanto, a PET continua sendo usada para fins de investigação.

Ultrassonografia anal é necessária. Uma ultrassonografia anal permite estimar o tamanho do tumor e pode identificar linfonodos pélvicos aumentados.

Fatores de risco

Fortes

papilomavírus humano (HPV)

- Os tipos mais comuns são HPV-16 e HPV-18. Em um estudo, foi descoberta uma correlação positiva pela análise univariada e multivariada do número de parceiros sexuais e o risco de câncer anal. Também observou-se uma associação com infecção sexualmente transmissível em homens e mulheres. Não está claro se esta associação ocorre devido ao HPV isolado ou também a outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Descobriu-se que a vacina quadrivalente contra HPV reduz a taxa de neoplasia intraepitelial anal (NIA) em homens que fazem sexo com homens e pode, portanto, ajudar a reduzir o risco de câncer anal nesses pacientes.[13]

vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Há uma clara associação entre vírus da imunodeficiência humana (HIV) e câncer do canal anal. Quando os bancos de dados dos EUA para síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) são combinados com aqueles para câncer, o risco relativo (RR) de câncer anal em homens homossexuais no momento do diagnóstico de AIDS ou após este é de 84.1. O RR de câncer anal por até 5 anos antes do diagnóstico de AIDS é de 13.9.[8]

homens que fazem sexo com homens

- Homens que fazem sexo com homens têm maior risco de câncer anal.[9]

imunossupressão

- Pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante renal apresentam um aumento de 100 vezes em tumores anogenitais em comparação à população em geral. Em uma série de 3595 pacientes submetidos a transplante de órgão sólido, a prevalência de câncer anal foi de 0.11%.[10]

trauma anal

- Homens que fazem sexo com homens têm maior prevalência de câncer anal, independentemente da sorologia para HIV. Isso ocorre devido à repetição do trauma anal, bem como ao HPV.

Fracos

fístula anal

- A relação entre câncer anal e fístulas é conflitante. Em um estudo, 41% dos carcinomas do canal anal foram precedidos por doença anorretal benigna por pelo menos 5 anos.[14] Contudo, 2 estudos revelaram somente uma relação temporal, mas nenhuma evidência de causa.[15] [16] Em um estudo separado, homens homossexuais com uma história de fissura ou fístula anal apresentaram um risco elevado de carcinoma anorretal de células escamosas (RR:9.1).[17]

Doença de Crohn

- Em geral, a prevalência de cânceres do canal anal em pacientes com doença de Crohn é baixa, pois o canal anal geralmente não está comprometido, mas o risco ainda é ligeiramente superior ao da população em geral.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem papilomavírus humano (HPV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), homens que fazem sexo com homens, imunossupressão e trauma anal.

sangramento, dor ou massa retal (comum)

- Os sintomas manifestos mais comuns são sangramento retal e dor anal. Outros sintomas menos comuns incluem prurido e uma massa palpável. É comum que pacientes e seus médicos atribuam esses sintomas a hemorroidas por muitos meses precedendo o diagnóstico, o que enfatiza a importância de realizar um exame físico anorretal simples para pacientes com tais sintomas.

Outros fatores de diagnóstico

massa nos linfonodos inguinais (incomum)

- No momento da apresentação, metástases nos linfonodos pélvicos ocorrem em 30% dos pacientes e metástases nos linfonodos inguinais, em 15% a 35%.[20] A prevalência de metástase metacrônica nos linfonodos inguinais em pacientes que inicialmente apresentam nodos clinicamente negativos, e não são tratados para os linfonodos inguinais, é de 10% para T1, 8% para T2, 16% para T3 e 11% para T4.[21]
- A maioria das metástases nos linfonodos inguinais é unilateral. Linfonodos inguinais aumentados geralmente têm <0.5 a 1.0 cm de diâmetro e são insensíveis à palpação.

características de metástase à distância (incomum)

- Somente 10% dos pacientes manifestam-se com metástases viscerais extrapélvicas no momento da apresentação. Essas metástases ocorrem mais comumente no fígado e pulmões.[22]
- Os sintomas da doença metastática extrapélvica são inespecíficos e estão relacionados ao órgão afetado.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
anuscopia <ul style="list-style-type: none"> A maneira mais eficaz de visualizar o tumor e a área para realizar biópsia. 	massa anal observada
biópsia do tumor <ul style="list-style-type: none"> Confirma o diagnóstico. Uma biópsia excisional pode ser realizada em lesões superficiais pequenas. Em outros casos, recomenda-se uma biópsia incisional. 	células cancerosas observadas no exame patológico
ultrassonografia anal <ul style="list-style-type: none"> Permite estimar o tamanho do tumor e pode identificar linfonodos pélvicos aumentados. 	tumor anal; linfonodos perianais aumentados
tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica <ul style="list-style-type: none"> A TC abdominal e pélvica é realizada rotineiramente para avaliar o tumor primário e excluir metástases no fígado, embora o benefício seja pequeno porque metástases à distância são raras. 	tumor primário observado; lesões metastáticas podem ser visualizadas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
radiografia torácica ou TC do tórax <ul style="list-style-type: none"> Uma radiografia torácica ou TC do tórax é necessária para excluir metástases pulmonares. 	lesões metastáticas no pulmão podem ser demonstradas
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> Mais eficaz na visualização de tumores primários não excisados e linfonodos inguinais comprometidos que na TC isolada.[19] No entanto, a PET continua sendo usada para fins de investigação. 	tumor primário observado; lesões metastáticas podem ser visualizadas
biópsia por agulha dos linfonodos inguinais <ul style="list-style-type: none"> Realizada como parte da investigação inicial se o paciente apresentar linfonodos inguinais aumentados. 	células cancerosas observadas no exame patológico

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemorroidas	<ul style="list-style-type: none"> Dor e sangramento retal podem ocorrer com hemorroidas e câncer anal e, geralmente, eles são difíceis de distinguir com base nos sintomas. O exame físico não revela nenhuma massa palpável com hemorroidas. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia é negativa para malignidade em hemorroidas.
Câncer do reto	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de distinguir com base nos sintomas. O câncer retal causa uma massa retal em vez de uma massa anal. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia para identificar uma massa no reto.
Câncer da margem anal	<ul style="list-style-type: none"> Indistinguível do câncer do canal anal com base nos sintomas. No exame físico, o tumor está localizado na pele perianal e não compromete a margem anal. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum exame pode diferenciar o câncer da margem anal do câncer anal.

Abordagem passo a passo do tratamento

Agora a quimiorradiação (tratamento de modalidade combinada) é o padrão de cuidado para carcinoma de células escamosas do ânus. Até o final da década de 1970, o tratamento convencional para câncer do canal anal era ressecção abdominoperineal (RAP). Desde então, evidências de estudos fase II de um só braço confirmaram que o tratamento de modalidade combinada alcança uma resposta completa em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes. Embora os estudos não tenham revelado uma vantagem de sobrevida global significativa com o tratamento de modalidade combinada, ele melhora o controle local¹[\[A\]Evidence](#) e sobrevida livre de colostomia²[\[A\]Evidence](#) comparada com a radiação isolada.^[26] Quimioterapia de indução ou intensificação da dose de radiação não melhora a sobrevida livre de colostomia.^[27]

Cirurgia, mais comumente uma RAP, é reservada para resgate. Embora as taxas de resposta completa sejam menores (50% a 75%) em pacientes com cânceres primários grandes (>5 cm), a maioria dos pacientes pode ser preservada da realização de uma colostomia, e a sobrevida global é excelente. Alguns pacientes com incontinência fecal ou fístulas podem requerer um pré-tratamento de colostomia para derivação, que pode ser revertida após terapia bem-sucedida.

Esquemas de tratamento de modalidade combinada

Tratamento de modalidade combinada está bem estabelecido, e estudos randomizados mais recentes concentraram-se em identificar o esquema ideal. O papel da mitomicina como um componente necessário do tratamento de modalidade combinada foi estabelecido, com melhores resultados obtidos de radioterapia associada à fluoruracila e à mitomicina que de radioterapia associada à fluoruracila isolada.³[\[A\]Evidence](#) Dois estudos randomizados revelaram que a quimiorradiação baseada em fluoruracila/mitomicina resulta em uma melhora significativa na sobrevida global livre da doença em comparação à quimiorradiação baseada em fluoruracila/cisplatina.^{[29] [30]} O estudo ACCORD 3 revelou que quimioterapia de indução ou um reforço com braquiterapia à quimiorradiação padrão não demonstraram vantagens na sobrevida livre de colostomia.^[27]

Portanto, radioterapia associada à quimioterapia com dois agentes (fluoruracila e mitomicina) continua sendo o padrão de cuidados.^[30] A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) se tornou o padrão de cuidado para aplicação de radioterapia pélvica com toxicidade aguda e de longo prazo potencialmente menor. Com a identificação dos tecidos dose-limitantes que circundam o tumor primário e os nódulos pélvicos, e o uso de múltiplos campos de radiação para evitá-los, a IMRT pode permitir a progressão da dose de radiação com menos toxicidade.^[31] Foi publicada para o Reino Unido, a diretriz nacional para IMRT no câncer anal.^[32]

Radiação pélvica é aplicada 5 dias/semana por 5 semanas. A quimioterapia é aplicada concomitantemente nas semanas 1 e 5 da radiação: a fluoruracila é administrada como infusão contínua nos dias 1 a 4 e dias 29 a 33, e a mitomicina é administrada em bolus único nos dias 1 e 29. Para pacientes com doença T3 ou T4 e/ou N1, a maioria dos oncologistas acrescentam 2 ciclos de quimioterapia de indução e aumentam a dose total de radiação, embora não esteja claro se isso melhora o desfecho.

O tratamento é aplicado de forma ambulatorial. No entanto, pacientes com toxicidade aguda de grau 3+ (neutropenia, trombocitopenia, ruptura da pele, dor anal/retal) podem requerer um intervalo do tratamento. Em aproximadamente 5% dos pacientes, essas toxicidades tornam-se graves (grau 4) e eles podem requerer internação hospitalar para o manejo da desidratação e do nadir da sepse.

Avaliação pós-tratamento e manejo de resposta incompleta

Em 6 semanas após a conclusão do tratamento, os pacientes são submetidos a um exame físico, e a resposta do tumor é avaliada por exame retal e anoscopia. Uma biópsia deverá ser realizada somente se o tumor tiver parado de responder ou tiver aumentado de tamanho.

Pacientes com uma resposta inferior à completa recebem uma dose adicional de 9 Gy para o tumor primário associado à fluoruracila/cisplatina concomitante como terapia de resgate.

Se ainda assim a resposta não for completa às 6 semanas após a conclusão dessa terapia de resgate, deve-se proceder a ressecção abdominoperineal (RAP), resultando em uma colostomia permanente.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
.....	1a	tratamento de modalidade combinada
	adjunto	pré-tratamento de modalidade combinada de colostomia para derivação
	2a	tratamento de modalidade combinada de resgate
	3a	ressecção abdominoperineal

Opções de tratamento

Agudo

todos os pacientes

1a tratamento de modalidade combinada

Opções primárias

» radioterapia

-e-

» fluorouracil

-e-

» mitomicina

» Agora a quimiorradiação (tratamento de modalidade combinada) é o padrão de cuidados para carcinoma de células escamosas do ânus. Utiliza-se radioterapia associada à quimioterapia com dois agentes (fluoruracila associada à mitomicina).^[30] **3[A]Evidence** Dois estudos randomizados revelaram que a quimiorradiação baseada em fluoruracila/mitomicina resulta em uma melhora significativa na sobrevida global livre da doença em comparação à quimiorradiação baseada em fluoruracila/cisplatina.^[29] ^[30] O tratamento de modalidade combinada melhora o controle local¹**[A]Evidence** e sobrevida livre de colostomia²**[A]Evidence** comparada com a radiação isolada.^[26]

Quimioterapia de indução ou intensificação da dose de radiação não melhora a sobrevida livre de colostomia. O estudo ACCORD 3 revelou que quimioterapia de indução ou um reforço com braquiterapia à quimiorradiação padrão não demonstraram vantagens na sobrevida livre de colostomia.^[27]

» Radiação pélvica é aplicada 5 dias/semana a 1.8 Gy/dia na pelve inteira seguida por um cone até a pelve verdadeira para uma dose total de 45 Gy (5 semanas). A radioterapia de intensidade modulada se tornou o padrão de cuidado para aplicação de radioterapia pélvica.

» Quimioterapia é aplicada concomitantemente com as semanas 1 e 5 da radiação. Fluoruracila é administrada como infusão contínua de 96 horas (nos dias 1 a 4 e dias 29 a 33), e mitomicina é administrada em bolus único nos dias 1 e 29.

» Para pacientes com doença T3 ou T4 e/ou N1, alguns oncologistas acrescentam 2 ciclos de quimioterapia de indução e aumentam a dose total de radiação de 45 Gy para 50.4 Gy, embora não esteja claro se isso melhora o desfecho.

Agudo

adjunto

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

pré-tratamento de modalidade combinada de colostomia para derivação

» Pacientes com incontinência fecal ou fístulas anais podem requerer um pré-tratamento de colostomia para derivação. Esta pode ser revertida após terapia bem-sucedida.

2a

tratamento de modalidade combinada de resgate

Opções primárias

» radioterapia

-e-

» fluorouracil

-e-

» cisplatina

» Em 6 semanas após concluir o tratamento, pacientes com uma resposta inferior à completa recebem uma dose adicional de 9 Gy para o tumor primário associado à fluoruracila e cisplatina concomitantes como terapia de resgate.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

3a

ressecção abdominoperineal

» Se a resposta ainda for inferior à completa 6 semanas após a conclusão do tratamento de modalidade combinada de resgate, uma ressecção abdominoperineal é realizada, resultando em uma colostomia permanente.

Novidades

Tratamento de pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-positivos)

Historicamente, pacientes HIV-positivos têm recebido doses menores de radiação e quimioterapia, por conta de preocupações quanto à possibilidade de a terapia padrão não ser tolerada. Com melhor entendimento das deficiências imunológicas observadas em pacientes HIV-positivos, relatos mais recentes recomendaram terapia baseada em parâmetros clínicos e imunológicos, como uma história de infecções oportunistas prévias e celularidade CD4.[33] A experiência limitada sugere que, em pacientes com celularidade CD4 >200/microlitro que não apresentam sinais ou sintomas de outras doenças relacionadas ao HIV, doses padrão de tratamento de modalidade combinada são recomendadas. No entanto, os pacientes precisam de acompanhamento cuidadoso, e talvez sejam necessárias modificações frequentes durante a terapia. Para pacientes com celularidade CD4 <200/microlitro ou que apresentam sinais ou sintomas de outras doenças relacionadas ao HIV, doses atenuadas de radiação e/ou quimioterapia são recomendadas. Em um relato, não houve diferença nas toxicidades aguda ou tardia relacionadas ao tratamento de modalidade combinada com base na celularidade CD4.[34] Deve-se enfatizar que a maioria das séries inclui <20 pacientes, e dada a heterogeneidade dos pacientes e tratamentos, é difícil chegar a conclusões definitivas.

Tratamento de doença metastática

Dada a baixa prevalência do câncer anal e da alta taxa de sucesso do tratamento de modalidade combinada, poucos pacientes desenvolvem doença metastática. A combinação de quimioterapia com cisplatina e fluoruracila apresenta uma taxa de resposta de aproximadamente 50% usando vias sistêmica e regional (arterial hepática).[35] Estudos com um agente de doxorrubicina e cisplatina, resultando em respostas limitadas, foram relatados por diversos investigadores. Há experiência limitada com agentes mais novos, como irinotecano e cetuximabe.[36]

Intensificação da dose de radiação

Em uma tentativa de melhorar controle local e sobrevida, foram desenvolvidos 2 ensaios piloto paralelos com tratamento de modalidade combinada de intensificação da dose de radiação. Em ambos os ensaios, os pacientes receberam 36 Gy na pelve (30.6 Gy na pelve inteira associado a 5.4 Gy na pelve verdadeira) e, após um intervalo de 2 semanas, uma dose adicional de 23.4 Gy no tumor primário com uma margem de 2 cm a 3 cm para uma dose total de 59.4 Gy. A principal diferença entre os 2 ensaios foi o tipo de quimioterapia. O ensaio RTOG 9208[37] usou fluoruracila e mitomicina concomitantes, enquanto o ensaio Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4292[38] usou fluoruracila e cisplatina. O ensaio RTOG 9208 relatou resultados semelhantes ao do esquema padrão de 45 Gy e fluoruracila associada à mitomicina usado no estudo RTOG 8904, com exceção de uma taxa de colostomia maior em 2 anos (30% versus 7%). Do mesmo modo, o ensaio ECOG 4292 não demonstrou benefícios em comparação ao tratamento convencional. Nenhum desses esquemas de intensificação da dose teve continuidade para estudos fase III. Além disso, o intervalo planejado no tratamento (exigido por esses esquemas) não é do interesse dos pacientes.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes tratados para câncer anal precisam ser acompanhados cuidadosamente, pois aqueles com falha local são passíveis de ressecção abdominoperineal de resgate e podem alcançar sobrevida de longa duração. A maioria das recorrências ocorre dentro dos primeiros 3 anos. Os pacientes devem ser avaliados por um exame físico e anoscopia a cada 6 semanas até que uma resposta completa seja alcançada. Depois disso, a cada 3 meses por um total de 2 anos. Exames físicos de acompanhamento podem ser diminuídos para a cada 6 meses pelos próximos 3 anos e, em seguida, anualmente após 5 anos.

Regressão do tumor primário pode requerer meses, e não se recomenda biópsia, a menos que seja observada uma progressão. Se o grau da regressão no exame físico anal não for claro, uma ultrassonografia é útil.

Mulheres devem passar por um exame ginecológico cuidadoso como parte do acompanhamento de rotina. É comum detectar um esfregaço cervical classe II após radiação pélvica. No entanto, uma biópsia ainda deve ser realizada para excluir um novo câncer cervical.

A utilidade da tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve ou da tomografia por emissão de pósitrons (PET) para acompanhamento não está clara. Um estudo relatou que a sensibilidade para detectar recorrências foi de 1.0 para ultrassonografia tridimensional combinada com exame físico versus 0.86 para ultrassonografia tridimensional isolada versus 0.57 para ultrassonografia bidimensional.^[45] Outra pequena série de 33 pacientes relatou uma sensibilidade de 76%, especificidade de 86% e um valor preditivo positivo de 62% do antígeno associado ao tumor carcinoma de células escamosas. Como o sítio de falha mais comum está no sítio do tumor primário, não há substituto para o exame físico.^[46]

Instruções ao paciente

Qualquer evidência de sangramento ou dor ciática ou retal/anal deve ser investigada, e uma recorrência deve ser excluída. O exame físico é padrão; recomenda-se TC do abdome e da pelve se necessário.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade pélvica de curto prazo relacionada à quimiorradiação	curto prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A toxicidade pélvica é comum durante a quimiorradiação. Tecidos normais críticos que precisam ser considerados no tratamento do câncer do canal anal incluem a medula óssea, o reto, o intestino delgado, a bexiga e a pele. A toxicidade aguda ocorre devido a uma combinação de quimioterapia e radioterapia.</p> <p>As toxicidades incluem leucopenia, trombocitopenia, proctite, diarreia, cistite e dermatite aguda.</p> <p>Deve-se enfatizar que, mesmo quando a radiação pélvica for aplicada com doses e técnicas adequadas, quase todos os pacientes que recebem tratamento de modalidade combinada para câncer anal desenvolverão toxicidade aguda de grau 3+ e precisarão de um intervalo no tratamento em algum ponto no ciclo de tratamento.</p>		
toxicidade pélvica de longo prazo relacionada à quimiorradiação	longo prazo	baixa
<p>Mesmo quando técnicas adequadas de radiação são usadas, em aproximadamente 1% dos pacientes, pode haver toxicidade grave de longo prazo em algum momento de 6 a 18 meses após a terapia. Isso pode afetar qualquer órgão no campo de radiação pélvica. Fraturas na cabeça do fêmur ocorrem em 1% a 3% dos pacientes, sendo mais prováveis em mulheres menopausadas.</p>		
função prejudicada do esfíncter anal relacionada à radiação	longo prazo	baixa
<p>Embora alguns relatos demonstrem que a radioterapia pode afetar a função do esfíncter e os resultados funcionais no câncer retal, eles não são diretamente aplicáveis ao câncer anal, porque os pacientes não são submetidos à cirurgia pélvica. Há relatos limitados de desfecho funcional na literatura sobre câncer anal. Uma série relata que a função completa foi mantida em 93% dos pacientes^[42] e uma segunda série que usou manometria anorretal relatou continência completa em 56%.^[43] Outra série relatou função boa a excelente em 93% dos pacientes com no mínimo 1 ano de acompanhamento.^[44]</p>		

Prognóstico

Como na maioria dos cânceres gastrointestinais, os fatores prognósticos mais importantes no câncer anal são o estágio T e a condição dos linfonodos. Em pacientes tratados com radiação com ou sem quimioterapia, a diferença mais marcante nos resultados é observada quando se compara cânceres primários T1 ou T2 (<5 cm) versus cânceres primários T3 ou T4 (>5 cm). As taxas de falha local com cânceres primários T3 ou T4 são de aproximadamente 50% após o tratamento de modalidade combinada. Quando uma resposta completa é alcançada, a taxa de falha local é de 25%.

Resultados gerais

Para pacientes que recebem esquemas baseados na mitomicina, a média de resultados na literatura inclui uma taxa de resposta completa de 84% (81% a 87%), uma taxa de controle local de 73% (64% a 86%) e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 77% (66% a 92%). Para pacientes com doença T1 ou T2, as taxas de resposta completa são >90%, com taxas finais de controle local após resgate cirúrgico de 80% a 90%. Entre

pacientes com doença T3 ou T4, aproximadamente 50% precisarão de uma ressecção abdominoperineal (RAP) de resgate. Entre pacientes que alcançam uma resposta completa depois de concluir o tratamento de modalidade combinada, somente 25% precisarão de uma RAP de resgate.

Desfecho por estágio T

A falha do tratamento aumenta com o aumento do estágio T. Um estudo relatou que, entre pacientes com câncer anal T1, 11% apresentaram falha local em comparação a 24% para aqueles com T2, 45% para aqueles com T3 e 43% para aqueles com T4. Houve uma diminuição correspondente na sobrevida de 5 anos (95% para aqueles com T1, 79% para T2, 53% para T3 e 19% para T4).^[39]

Outro estudo descobriu uma diminuição semelhante na sobrevida livre de colostomia em 5 anos com o aumento do estágio T: 83% para pacientes com tumores T1, 89% para T2, 50% para T3 e 54% para T4.^[21]

Desfecho por estágio N

Ao contrário do estágio T, o impacto de linfonodos positivos é menos claro. Diferentemente do câncer retal, linfonodos inguinais no câncer anal são considerados metástases linfonodais (N+) em vez de metástases à distância (M1), e os pacientes devem ser tratados de maneira curativa. Um estudo revelou que pacientes com linfonodos negativos que receberam tratamento de modalidade combinada tiveram maior sobrevida com causas específicas em 5 anos que pacientes com linfonodos positivos (81% versus 57%).^[40] Outro estudo de tratamento com fluoruracila e mitomicina associadas à radiação descobriu pela análise univariada um aumento significativo na falha local em pacientes com linfonodos positivos em comparação a pacientes com linfonodos negativos (36% versus 19%), embora essa diferença não tenha se demonstrado significativa pela análise multivariada.^[41]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

ACPGBI position statement for management of anal cancer

Publicado por: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: anal carcinoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

National guidance for IMRT in anal cancer

Publicado por: Collaborative group consensus (UK)

Última publicação em:
2016

Guidelines for HIV-associated malignancies

Publicado por: British HIV Association

Última publicação em:
2014

Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

ACPGBI position statement for management of anal cancer

Publicado por: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

Última publicação em:
2011

Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Europa

Improving outcomes in colorectal cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2004

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: anal carcinoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Management of squamous cell cancer of the anal canal: guideline recommendations

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2014

Recursos online

1. [CDC: human papillomavirus \(HPV\)](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Controle local da doença e taxa de resposta: há evidências de alta qualidade de que o tratamento de modalidade combinada melhora significativamente o controle local em comparação à radiação isolada (61% versus 39% após 3 anos;[\[23\]](#) [\[24\]](#) 68% versus 50% após 5 anos[\[25\]](#)). Ele também melhora a taxa de resposta em comparação à radiação isolada (80% versus 54%).[\[25\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Sobrevida livre de colostomia: há evidências de alta qualidade de que o tratamento de modalidade combinada melhora significativamente a sobrevida livre de colostomia (72% versus 40%) em comparação à radiação isolada.[\[25\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Sobrevida livre de doença e sobrevida livre de colostomia: há evidências de alta qualidade de que a radioterapia associada à mitomicina e à fluoruracila resulta em taxas mais altas de sobrevida livre de doença e sobrevida livre de colostomia que a radiação associada à mitomicina isolada.[\[28\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996;348:1049-1054.
- Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102:1123-1128.
- Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol*. 1997;15:2040-2049.
- Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:1941-1948.
- Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and 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;14:2527-2539.
- Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344-4351.
- James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:516-524.
- John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am*. 1996;2:205-211.
- Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, et al. 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*. 1996;35:745-749.
- Allal AS, Mermillod B, Roth AD, et al. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 1997;79:2329-2335. [Texto completo](#)

Referências

1. Peters RK, Mack TM. Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1983;48:629-636.

2. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:794-800.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds; American Joint Committee on Cancer. Anus. In: *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:165-173.
4. Beal KP, Wong D, Guillem JG, et al. Primary adenocarcinoma of the anus treated with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1320-1324.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212-236. [Texto completo](#)
6. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. 3rd ed. London, UK: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 2007.
7. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res*. 1999;59:753-757. [Texto completo](#)
8. Melbye M, Cote T, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet*. 1994;343:636-639.
9. Palefsky JM, Holly EA, Efird J, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19:1407-1414.
10. Aigner F, Boeckle E, Albright J, et al. Malignancies of the colorectum and anus in solid organ recipients. *Transpl Int*. 2007;20:497-504.
11. Shepherd NA. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:969-987.
12. Nahas CS, Lin O, Weiser MR, et al. Prevalence of perianal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients referred for high-resolution anoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1581-1586.
13. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585. [Texto completo](#)
14. Buckwalter JA, Jurayj MN. Relationship of chronic anorectal disease to carcinoma. *Arch Surg*. 1957;75:352-360.
15. Lin AY, Gridley G, Tucker M. Benign anal lesions and cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:190-191.
16. Frisch M, Olsen JH, Bautz A, et al. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:300-302.
17. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, et al. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1726-1730.

18. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:300-304.
[Texto completo](#)
19. Bannas P, Weber C, Adam G, et al. Contrast-enhanced [(18)F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and radiotherapy planning in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:445-451.
20. Berard P, Papillon J. Role of pre-operative irradiation for anal preservation in cancer of the low rectum. *World J Surg*. 1992;16:502-509.
21. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin: long term results in 95 patients. *Radiother Oncol*. 1998;46:249-256.
22. Minsky BD, Welton ML, Pineda CE, et al. Cancer of the anal canal. In: Hoppe R, Phillips TL, Roche M, eds. *Leibel and Phillips textbook of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010:870-882.
23. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996;348:1049-1054.
24. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102:1123-1128.
25. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol*. 1997;15:2040-2049.
26. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1290-1301.
27. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:1941-1948.
28. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and 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;14:2527-2539.
29. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344-4351.

30. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:516-524.
31. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 2011;117:3342-3351.
32. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, et al. National guidance for IMRT in anal cancer (UK). January 2017. <http://analimrtguidance.co.uk/> (last accessed 2 October 2017). [Texto completo](#)
33. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:73-81.
34. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:206-211.
35. Hung A, Crane CH, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer.* 2003;97:1195-1202. [Texto completo](#)
36. Phan LK, Hoff PM. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:395-398.
37. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 1996;2:205-211.
38. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, et al. 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.* 1996;35:745-749.
39. Peiffert D, Bey P, Pernot M, et al. Conservative management by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:313-324.
40. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin-C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:1115-1125.
41. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, et al. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer.* 1997;79:2329-2335. [Texto completo](#)
42. Kapp KS, Geyer E, Gebhart FH, et al. Evaluation of sphincter function after external beam irradiation and Ir-192 high-dose-rate (HDR) brachytherapy +/- chemotherapy in patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:339.
43. Tournier-Rangeard L, Mercier M, Peiffert D, et al. Radiochemotherapy of locally advanced anal canal carcinoma: prospective assessment of early impact on the quality of life (randomized trial ACCORD 03). *Radiother Oncol.* 2008;87:391-397.

44. Weber DC, Nouet P, Kurtz JM, et al. Assessment of target dose delivery in anal cancer using in vivo thermoluminescent dosimetry. *Radiother Oncol.* 2001;59:39-43.
45. Christensen AF, Nielsen MB, Svendsen LB, et al. Three-dimensional anal endosonography may improve detection of recurrent anal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1527-1532.
46. Petrelli NJ, Palmer M, Herrera L. The utility of squamous cell carcinoma antigen for the follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 1992;70:35-39.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Bruce D. Minsky, MD

Professor and Frank T. McGraw Memorial Chair
Deputy Division Head, Radiation Oncology, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX
DIVULGAÇÕES: BDM has received honoraria for advisory boards from Genentech.

// Colegas revisores:

Brian Czito, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC
DIVULGAÇÕES: BC declares that he has no competing interests.

Lisa Kachnic, MD

Chief and Associate Professor
Department of Radiation Oncology, Boston University Medical Center, Boston, MA
DIVULGAÇÕES: LK has received funding from the US Department of Defense to perform research on non-anal cancers. LK is the author of a study referenced in this monograph.

Sue Clark, MD

Consultant Colorectal Surgeon
Assistant Director, The Polyposis Registry, St Mark's Hospital, Harrow, UK
DIVULGAÇÕES: SC declares that she has no competing interests.