

CANAL ANAL

AUTORES

Dr^a. Suilane C. R. Oliveira
Dr^a. Camila M. Venchiarutti Moniz

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-fluorouracil
ACT	<i>Anal Cancer Trial</i>
AUC	Área sob a curva
CD4	<i>Cluster differentiation 4</i> (linfócitos CD4)
CDDP	cis-diamino-dicloro-platina
CEC	Carcinoma espinocelular
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
LFN	Linfonodos
PD	Progressão de doença
PDL-1	<i>Programmed-Death Ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RC	Resposta completa
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TC	Tomografia computadorizada

Estadiamento (AJCC 8ª edição)¹

Tumor primário

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

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástase em LFN regionais
N1a	Metástase em LFN inguinais, mesorretais ou ilíacos internos
N1b	Metástase em LFN ilíaco externo
N1c	Metástase em LFN ilíaco externo + qualquer LFN N1a

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3/T4	N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Exames para estadiamento

História clínica e exame físico

Palpação da região inguinal;

Diagnóstico de outras lesões pelo HPV

- a. Mulheres: avaliação ginecológica;
- b. Homens: avaliação urológica.

Biopsia do tumor primário

Exames de imagem

TC de tórax e abdome;

RM de pelve;

PET/CT (se disponível).

Exames laboratoriais

Sorologia para HIV, após consentimento do paciente.

Considerações e bases científicas para recomendações

A avaliação clínica dos pacientes com câncer de canal anal deve incluir biópsia do tumor primário, palpação da região inguinal, TC de tórax e abdome, RM de pelve e sorologia para HIV^{2,3}.

Em pacientes do sexo feminino, recomenda-se avaliação ginecológica e, nos pacientes do sexo masculino, avaliação urológica, com intuito de diagnóstico de outras lesões relacionadas ao HPV³.

Metanálise publicada em 2015 mostrou que a adição do PET/CT mudou o estadiamento linfonodal em 28% dos pacientes e o TNM em 41%. No entanto, ainda não existe evidência do impacto direto destes achados na sobrevida destes pacientes⁴. Dessa forma, quando disponível, o PET/CT pode complementar o estadiamento.

Tratamento

Doença localizada

RT + QT concomitantes^{2,3}

Esquemas de QT para concomitância

1ª escolha^{2,3}

- a. Mitomicina 12mg/m² (dose máxima 20mg) no D1 + 5-FU 1000mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D4 e do D29 ao D32 EV;
- b. Pode-se considerar a substituição do 5-FU por Capecitabina 825mg/m² 12/12h VO nos dias de RT^{5,6}.

Opção (indisponibilidade ou contraindicação à Mitomicina)⁷

- a. Cisplatina 60mg/m² no D1 e D29 + 5-FU 1000mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D4 e do D29 ao D32 EV.

Redução de dose de QT, uso de 5-FU + RT ou uso de RT isolada

- a. Pacientes HIV+ com CD4 < 200^{2,3};
- b. Idosos com múltiplas comorbidades.

Avaliação de resposta

8-12 semanas após o término da QT + RT;

Toque retal + Anuscopia + TC tórax e abdome + RM de pelve;

Resposta completa: seguimento³;

Sem resposta completa³

- a. Reavaliação em 4 semanas;
- b. Se não houver progressão da doença, manter seguimento trimestral até resposta completa;
- c. Cirurgia de resgate (amputação abdominoperineal) em caso de progressão após tratamento com QT + RT⁸.

Para tumores bem diferenciados T1N0M0 sem comprometimento do esfíncter, pode ser considerada ressecção cirúrgica com margens livres como primeira modalidade de tratamento³.



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo do UKCCCR incluiu 585 pacientes com CEC de canal ou margem anal que foram randomizados para RT isolada ou RT concomitante a 5-FU infusional (1000mg/m² por 4 dias ou 750 mg/m² por 5 dias durante as semanas 1 e 5 da RT) e mitomicina (12mg/m² no D1). A adição de QT à RT foi associada com menor recidiva local (61 vs 39 %) e mortalidade causa-específica (28 vs 39 %)⁹.

O estudo do EORTC incluiu 110 pacientes que foram randomizados para RT isolada ou RT combinada a 5-FU infusional (750mg/m² por dia nos D1 ao D5 e D29 ao D33) associado à mitomicina (15mg/m² no D1). Observou-se maior taxa de resposta patológica completa para o grupo de QT associada à RT (80 vs 54 %), maior sobrevida livre de colostomia (32 vs 18%) e sobrevida livre de progressão para o braço combinado¹⁰.

Em relação ao papel da mitomicina, o estudo do RTOG/ECOG mostrou que a adição da mitomicina ao 5-FU infusional e RT aumentava a sobrevida livre de colostomia (71 vs 59 %) e sobrevida livre de doença (73 vs 51%)¹¹.

Alguns estudos suportam o uso da capecitabina em substituição ao 5-FU no CEC de canal anal concomitante à radioterapia, com boa tolerância e taxa de controle local³,⁶. Em metanálise publicada em 2016 observou-se taxa de resposta completa em 6 meses de 88% (83-94%) nos pacientes com câncer anal tratados com capecitabina⁶.

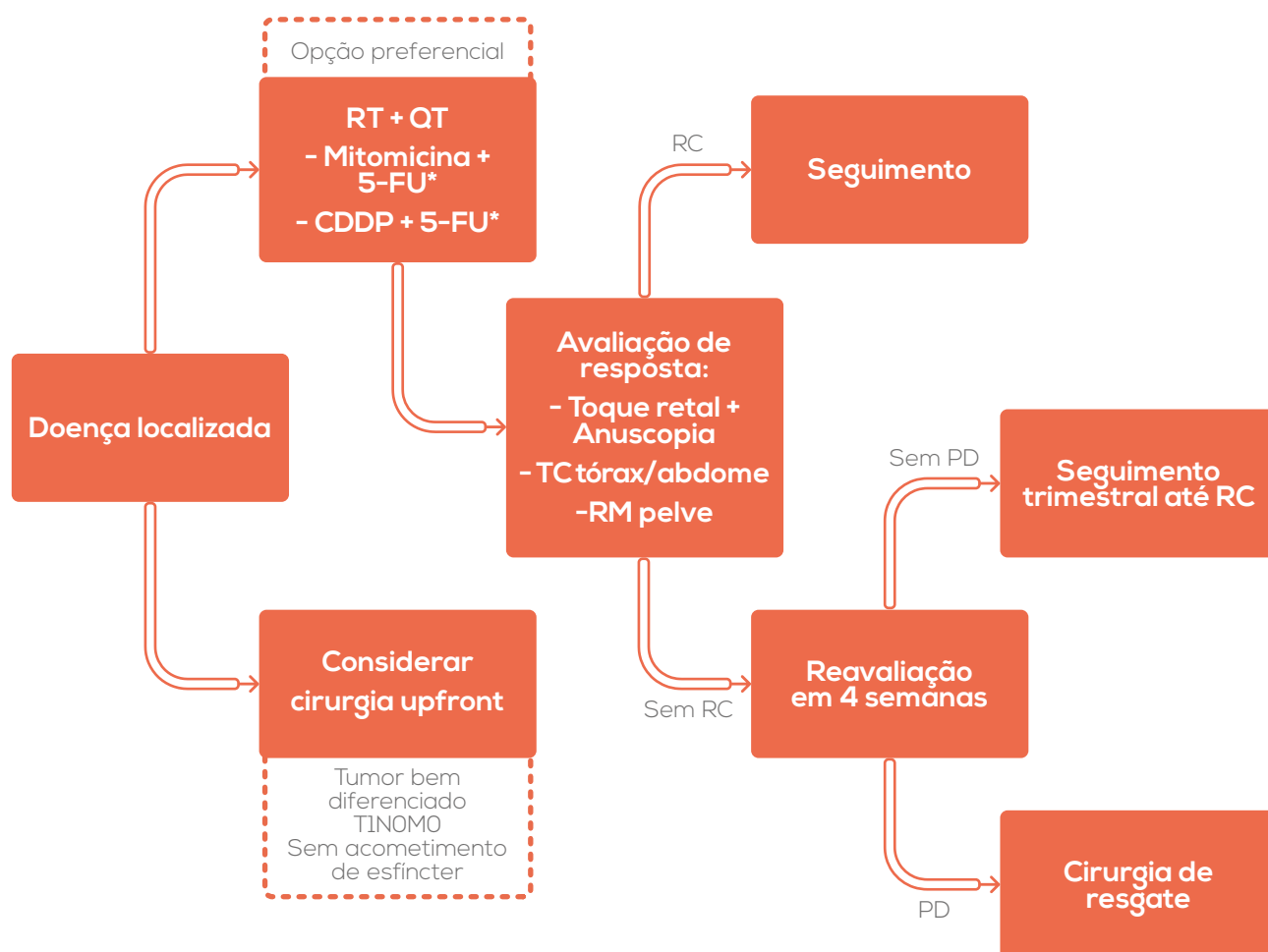
No estudo ACT II, 940 pacientes com CEC de canal anal foram randomizados para RT com 5-FU infusional 1000mg/m²/dia por dia nos D1 ao D4 e D29 ao D32 e cisplatina 60mg/m² nos D1 e D29 ou mitomicina 12mg/m² no D1. A taxa de resposta completa em 6 meses foi de 90,5% x 89,6% mitomicina e cisplatina, respectivamente. A sobrevida livre de colostomia foi semelhante entre os dois grupos⁸.

Pacientes HIV negativo apresentam 5,7 vezes mais chance de apresentarem resposta parcial ou completa 6 meses após o tratamento com QT + RT, quando comparados a pacientes HIV positivo¹². Dessa forma, sempre que possível, é recomendado o tratamento combinado com doses habituais de QT + RT nos pacientes HIV positivo³. Entretanto, pacientes com CD4 < 200 ou com antecedente de complicações infecciosas associadas ao HIV podem necessitar de redução de dose ou uso de 5-FU + RT ou RT isolada, sendo esta avaliação individualizada devido à ausência de estudos prospectivos randomizados nesta população²,³.

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

Também no estudo ACT II, foi realizada avaliação de resposta clínica tumoral após QT + RT em 3 momentos diferentes: 11 semanas após o início do tratamento, 18 semanas e após 26 semanas. Observou-se resposta clínica completa em 492 (52%) dos 940 pacientes na primeira avaliação em 11 semanas, 665 (71%) dos pacientes na avaliação na semana 18 e em 730 (78%) dos pacientes na avaliação na semana 26, sugerindo que alguns pacientes atingem resposta completa de forma mais tardia⁸. Este estudo não incluiu pacientes HIV positivo e a maioria dos pacientes apresentava tumores T1 e T2 e ausência de comprometimento linfonodal.

Fluxograma para tratamento da doença localizada



*5-FU pode ser substituído por capecitabina

Doença metastática ou recorrente

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

Em pacientes com doença metastática ao diagnóstico inicial e baixo volume de doença sistêmica, pode ser considerada QT + RT com intuito de controle de sintomas locais, nos moldes do tratamento para doença localizada.

1ª linha

1ª opção

- a. Carboplatina AUC 5 no D1 + Paclitaxel 80mg/m² nos D1, D8 e D15 EV a cada 4 semanas.

Opções alternativas

- a. Cisplatina 60mg/m² no D1 + 5-FU 1.000mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D4 EV a cada 3 semanas.
- b. FOLFICIS (Cisplatina 40mg/m² no D1 + 5-FU 400mg/m² no D1 + 5-FU 1.000mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D2 EV a cada 2 semanas).
- c. DCF modificado (Docetaxel 40mg/m² D1 + Cisplatina 40mg/m² D1 + 5-FU 1200mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D2 a cada 2 semanas).

2ª linha

Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas;

Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas (apenas em caso de PDL-1 \geq 1%).

Não existe evidência para metastasectomia de rotina em pacientes com CEC de canal anal. Entretanto, em pacientes selecionados e com doença oligometastática pode ser discutido manejo multidisciplinar (QT associada a metastasectomia, ablação por radiofrequência ou radioterapia estereotáxica, como exemplos).



Considerações e bases científicas para recomendações

De acordo com dados do estudo InterAACT, 91 pacientes com CEC de canal anal metastático ou com recidiva local irresssecável foram randomizados para cisplatina + 5-FU ou carboplatina AUC 5 no D1 + paclitaxel 80mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias. A taxa de resposta foi de 57,1% para cisplatina/5-FU e 59% para carboplatina/paclitaxel. Houve um aumento de sobrevida para carboplatina/paclitaxel (20 meses) comparada a 12,3 meses para cisplatina/5-FU. Em relação à ocorrência de toxicidades maior ou igual a grau 3, foram observadas em 76% dos pacientes que receberam cisplatina/5-FU e 71% dos pacientes que receberam carboplatina/paclitaxel. Desta forma o regime de carboplatina e paclitaxel pode ser recomendado como primeira opção no tratamento do câncer anal metastático¹³. Outro regime alternativo

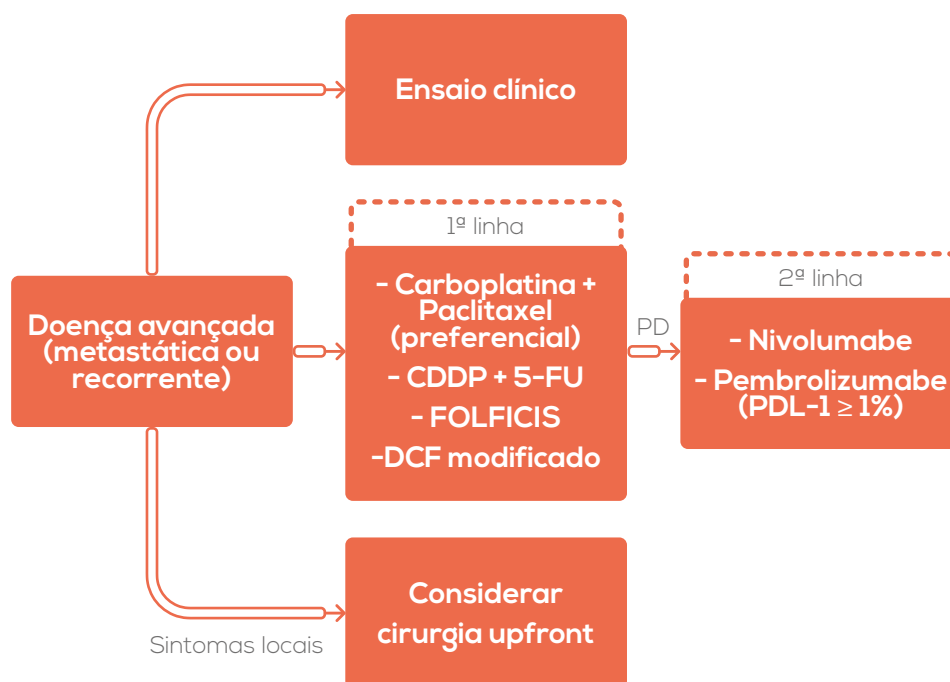
seria FOLFICIS com uma sobrevida livre de progressão de 7,1 meses e sobrevida global de 22,1 meses¹⁴.

O manejo da doença oligometastática deve ser individualizado e discutido de forma multidisciplinar¹⁵.

Estudo de fase 2 publicado em 2017 avaliou uso de nivolumabe em pacientes (metastáticos ou localmente avançados não operáveis) refratários a pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Dos 37 pacientes avaliados, 24% apresentaram resposta objetiva, sendo 2 respostas completas e 7 respostas parciais. São aguardados novos estudos, com maior número de pacientes, para definição do benefício da imunoterapia no câncer de canal anal^{16,17}.

O uso de terapia tripla com o esquema DCF (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) em câncer de canal metastático foi avaliado em estudo de fase 2 publicado no Lancet Oncology. Foram incluídos 69 pacientes, sendo 36 pacientes tratados com 6 ciclos de DCF clássico (docetaxel 75mg/m² D1, cisplatina 75mg/m² D1, 5-FU 750mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D5 a cada 3 semanas) e 30 pacientes tratados com 8 ciclos de DCF modificado (docetaxel 40mg/m² D1 + cisplatina 40mg/m² D1 e 5-FU 1200mg/m²/24h (bomba de infusão contínua) do D1 ao D2 a cada 2 semanas). Todos os pacientes receberam profilaxia primária com filgrastima para neutropenia febril. Observou-se uma sobrevida livre de progressão em 12 meses em torno de 61% no grupo do DCF padrão e 60% do DCF modificado, com uma taxa de resposta objetiva de 89% e 83% respectivamente em ambos os grupos. No entanto observou-se toxicidade grau 3-4 em torno de 70% dos pacientes. O regime DCF modificado pode ser considerado em alguns pacientes que necessitam de uma alta taxa de resposta e que tenham uma boa performance clínica, embora deva-se ressaltar a maior toxicidade deste regime¹⁸.

Fluxograma para tratamento da doença avançada (metastática ou recorrente)





Seguimento³

Exame clínico com palpação de LFN a cada 3-6 meses por 5 anos;

Anuscopia a cada 3-6 meses por 5 anos;

Em pacientes T3/T4 ou N+, considerar seguimento com exames de imagem anuais até o 3º ano;

Sugere-se biopsia na suspeita clínica ou radiológica de progressão/recidiva de doença.

Referências

1. AJCC Cancer Staging Manual. American Joint Committee on Cancer. 8th edition. Springer, Switzerland 2017.
2. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii10-20.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Available from: https://http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf
4. Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3574-81.
5. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, Alex AK, Braghirolli MI, Bariani G, et al. Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Journal Gastrointest Cancer*. 2016;47(1):75-81.
6. Souza KT, Pereira AA, Araujo RL, Oliveira SC, Hoff PM, Riechelmann RP. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:699.
7. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-24.
8. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):347-56.
9. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radio-therapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-54.
10. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040-9.

- 11.** Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, 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(9):2527-39.
- 12.** Moniz CMV, Ribeiro SC, Rivelli TG, Bariani GM, Chen A, Franco R, et al. Prospective study of biomarkers in squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC) and their influence on treatment outcomes: Final results. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 3577).
- 13.** Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naive disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial [abstract]. *Ann Oncol.* 2018;29. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.022>.
- 14.** Mondaca S, Chatila W K, Bates D, et al. FOLFCIS Treatment and Genomic Correlates of Response in Advanced Anal Squamous Cell Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(1):e39-e52. doi: 10.1016/j.clcc.2018.09.005. Epub 2018 Sep 21.
- 15.** Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget.* 2014;5(22):11133-42.
- 16.** Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-53.
- 17.** Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1036-1041.
- 18.** Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1094. Epub 2018 Jul 2.