

TRATAMENTO CONSERVADOR DOS TUMORES MALIGNOS DO ÂNUS

Antonio Tadeu Rodrigues¹
Luiz M. B. Linhares¹
Marcio C. B. Nascimento²
Roberto A. Gil³
Mário R. Teixeira Júnior⁴

RESUMO

De julho de 1982 a junho de 1985, foram analisados 18 pacientes portadores de tumores do ânus tratados no Instituto Nacional de Câncer, utilizando associação de radioterapia e quimioterapia. Treze pacientes apresentavam lesão em canal anal e dois deles foram excluídos da análise final. A margem anal foi sede do tumor primário em cinco pacientes.

A quimioterapia utilizou Mitomicina C e 5-Fluorouracil, e o tratamento pelas irradiações utilizou doses de 4.500 a 5.000 rads em 25 frações, com reforço de 1.000 rads/5 frações a 2.000 rads/10 frações.

A taxa de controle loco-regional com o tratamento conservador foi de 62,5% (10/16 pacientes) com um período de seguimento mediano de oito meses e 24 meses para margem anal e canal anal, respectivamente. Quando associada a cirurgia, esta taxa de controle foi de 81,2%.

A frequência e o tipo de complicações observadas foram equivalentes àquelas encontradas na literatura. Não houve óbitos conseqüentes ao tratamento.

Devido a divergências ainda existentes sobre os limites anatômicos do canal anal, consideraremos tumores de canal anal aqueles localizados desde o orifício anal até a linha pectínea e tumores da margem anal aqueles originados fora do orifício anal, mas dentro de um raio de 5 cm do mesmo.

Embora os vários tipos celulares presentes no canal anal possam dar origem a tumores com características histológicas próprias e conseqüentemente a extensa sinonímia (carcinoma cloacogênico, carcinoma basalióide, carcinoma de células transicionais), atualmente estes são considerados como variantes do carcinoma epidermóide.

Durante muitos anos o tratamento de escolha para essas lesões foi a cirurgia^{3, 4}. As tentativas iniciais utilizando radioterapia isolada obtiveram bom resultado em termos de controle local, mas o alto índice de complicações actínicas fez com que este método fosse abandonado em favor do tratamento cirúrgico. Com a melhora tecnológica e o aprimoramento técnico, a radioterapia voltou a ser usada, havendo atualmente escolas que a indicam como tratamento de escolha^{5, 6}.

A partir dos estudos da Universidade de Wayne, publicados em 1974⁷, utilizando combinação de radioterapia e quimioterapia, numerosos relatos

Os tumores malignos do ânus são pouco frequentes, constituindo de 1 a 3% de todos aqueles dos últimos 20 cm do trato alimentar¹. No Brasil a sua incidência chega a 2,2% de todos os tumores malignos².

- 1 Médico do Serviço de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer
- 2 Médico do Serviço de Cirurgia Abdômino-Pélvica do Instituto Nacional de Câncer.
- 3 Médico do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer
- 4 Médico do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer

vêm confirmando a eficácia deste método de tratamento combinado^{8, 9, 10}.

O objetivo desse trabalho é mostrar os resultados iniciais de pacientes portadores de carcinoma do ânus, submetido a rádio e quimioterapia no Instituto Nacional de Câncer — RJ.

PACIENTES E MÉTODOS

De julho de 1982 a junho de 1985, 18 pacientes portadores de tumores do ânus foram tratados no Instituto Nacional de Câncer, utilizando associação de radioterapia e quimioterapia. A maioria dos doentes apresentavam lesões em canal anal. Apenas cinco eram portadores de tumores de margem anal. A faixa etária predominante foi entre a 6ª e 7ª décadas (11 pacientes). A idade mínima foi de 37 anos, a máxima de 80 anos e a mediana de 59 anos.

Os pacientes nos procuraram principalmente devido à dor anal, nódulo anal e sangramento anal (Tabela 1).

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado (50%). Nos surpreendeu a alta incidência de tumores cloacogênicos nesta série (33%). Utilizamos o estadiamento TNM — da Union International Contre le Cancer, e como podemos avaliar pelas Tabelas 2 e 3 não houve casos de tumores iniciais.

Tabela 1 — Sinais e sintomas

Queixa principal	N.º de pacientes	Queixas secundárias	N.º de pacientes
Nódulo anal	11	Sangramento	10
Dor anal	6	Dor anal	8
Úlcera anal	1	Hemorróida	2
Sangramento	1	Alt. trânsito	4
		Nódulo inguinal	2

Sete pacientes com doença em canal anal e um doente portador de tumor de margem anal apresentavam-se com linfonodos inguinais clinicamente metastáticos por ocasião da primeira consulta. Nos casos de tumor em canal anal, consideramos N1 os linfonodos inguinais clinicamente positivos.

O tratamento constou de radioterapia utilizando Bomba de Cobalto-60 ou Acelerador Linear com fótons de 18 MeV e elétrons de 9 e 13 MV, em campos paralelos e opostos, numa dose de 4.500 a 5.000 rads em 25 frações, englobando toda a pelve e linfonodos inguinais. Ao término da dose acima referida, seguiu-se reforço em campo direto, dirigido ao tumor primário e linfonodos inguinais clini-

camente positivos, numa dose de 1.000 rads em cinco frações a 2.000 rads em 10 frações.

A quimioterapia, iniciada simultaneamente com as irradiações (D1) utilizou mitomicina C na dose única de 10 mg/m² e 5-Fluorouracil na dose de 1.000 mg/m² em infusão contínua em D1, D2, D3 e D4.

Tabela 2 — Estadiamento (TNM) — Margem anal

Estádio	N.º de pacientes
T2 N1 M0	1
T3 N0 M0	2
T4 N0 M0	2
Total	5

Tabela 3 — Estadiamento (TNM) — Canal anal

Estádio	N.º de pacientes
T3 N0 M0	6
T3 N1 M0	5
T4 N1 M0	2
Total	13

Ao término do tratamento os pacientes foram submetidos a exame proctológico, com biópsia no local do tumor primário. Em todos os casos de doença residual, a indicação foi cirurgia alargada, levando em consideração o grau de evolução da doença e as condições clínicas do paciente.

Os doentes foram mantidos em controle bimensal no primeiro ano pós-tratamento, e trimestral a partir de então. Um paciente com metástase inguinal sincrônica foi submetido a linfadenectomia inguinal bilateral antes de iniciar quimioterapia e radioterapia.

Foram elegíveis para esta modalidade terapêutica, todos os pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma do ânus, sem evidência clínica de metástase à distância ou outra patologia maligna, sem tratamento prévio e em condições clínicas de suportar o tratamento proposto.

Dos 13 pacientes com lesão de canal anal, dois foram excluídos da análise, um deles por ter sido

Tabela 4 — Tempo de seguimento (meses)

	Mínimo	Máximo	Mediana
Canal anal	1	30	8
Margem anal	2	43	24

submetido à radioterapia paliativa e o outro submetido à terapêutica com intuito pré-operatório.

O tempo de seguimento dos pacientes é analisado pela **Tabela 4**.

RESULTADOS

Margem anal

Dos cinco pacientes portadores de carcinoma de margem anal, quatro tiveram sua doença controlada e se encontram atualmente vivos sem evidência de doença. Após o término do tratamento uma paciente apresentava doença residual, e neste caso a falha foi atribuída a erro marginal no campo de irradiação. Este paciente recusou a cirurgia e se encontra vivo com doença, 15 meses após o término do tratamento.

Canal anal

Onze pacientes foram elegíveis para análise de resposta. Observamos controle loco-regional em seis pacientes e cinco falhas (quatro por doença residual e uma por recidiva local, quatro meses após o término do tratamento). Dos cinco pacientes que falharam ao tratamento conservador, um foi considerado inoperável (fixação a pelve óssea). Quatro pacientes foram submetidos à cirurgia. Destes, três tiveram sua doença controlada e em um paciente constatou-se doença à distância durante o ato operatório (**Tabela 5**).

Pela **Tabela 6**, observamos o controle local de doença em canal e margem anal obtido com a terapêutica multidisciplinar, e as **Tabelas 7, 8 e 9** ilustram o estado atual dos doentes.

Tabela 5 – Controle das falhas

	Pacientes tratados	Nº de falhas	Nº de pacientes operados	Nº de pacientes controlados	%
Margem	5	1	—*	—	—
Canal	11	5	4 +	3	(60,0)
Total*	16	6	4	3	(50,0)

* Recusa cirurgia
+ 1 paciente FPT.

Tabela 6 – Taxa de controle loco-regional

Taxa de controle	Nº de pacientes	%
RXT + QT	10/16	62,5
Corrigida (Cirurgia p/falha)	13/16	81,2

Tabela 7 – Estado atual dos pacientes (trat. conservador) – Margem anal

Tempo seguimento	Vivo		Óbito		Total
	SED	CED	SED	CED	
Até um ano	2	—	—	—	2
1 – 2 anos	1	—	—	—	1
2 – 3 anos	—	1*	—	—	1
3 – 4 anos	1	—	—	—	1
Total	4	1	—	—	5

* D. residual recusa cirurgia

Tabela 8 – Estado atual dos pacientes (trat. conservador) – Canal anal

Tempo de seguimento	Vivo		Óbito		Total
	SED	CED	SED	CED	
Até um ano	5	1	—	1	7
1 – 2 anos	3	—	—	—	3
2 – 3 anos	1	—	—	—	1
Total	9	1	—	1	11*

* 2 pacientes excluídos:

1 Tto. pré-operatório

1 Tto. paliativo

SED = Sem evidência de doença

CED = Com evidência de doença

Tabela 9 – Estado atual dos pacientes (cirurgia associada) – Canal + margem anal

Tempo de seguimento	Vivo		Óbito		Total
	SED	CED	SED	CED	
Até 1 ano	7	1	—	1	9
1 – 2 anos	4	—	—	—	4
2 – 3 anos	1	1*	—	—	2
3 – 4 anos	1	—	—	—	1
Total	13	2	—	1*	16

* D. residual recusa cirurgia

Complicações

Esta forma de tratamento não é inócua e as complicações são ilustradas na **Tabela 10**.

Ressaltamos que a leucometria mínima em nossos pacientes foi de 1.100 mm³, e que a necrose na prega do cotovelo, devido a extravasamento de droga, não necessitou de cirurgia plástica. As radioepidermites regrediram totalmente até a 4ª semana após o término da radioterapia. Não houve óbitos por complicações de tratamento.

Acreditamos que com o aumento de seguimento, o número de complicações crônicas poderá aumentar.

Tabela 10 – Complicações

Complicações	Nº de pacientes (%)
Sem complicações*	8 (44,4)
Agudas	
Leucopenia	8 (44,4)
Radioepidermite	16 (100,0)
Diarréia + vômitos	1 (5,5)
Necrose cotovelo	1 (5,5)
Crônicas	
Retite	3 (16,6)
Fibrose	2 (11,1)

DISCUSSÃO

Os tumores malignos do ânus são neoplasias pouco freqüentes, que até recentemente eram tratados por cirurgia, obtendo-se uma sobrevida global em cinco anos de 28 a 50%, e com 1/3 dos pacientes apresentando recidiva local isolada¹.

A análise de 109 casos operados entre 1944 e 1963 no Memorial Hospital de Nova York¹² mostra uma sobrevida global em cinco anos de 57%. Esta taxa, considerada alta, pode ser creditada à presença de 20 pacientes com lesões externas e superficiais, que exigiram apenas excisão local.

A partir de 1973, simultaneamente na Europa e Estados Unidos, começaram a surgir resultados de estudos bem sucedidos, envolvendo radioterapia e quimioterapia, isoladas ou combinadas, no tratamento dos tumores do ânus^{5, 7, 8, 9}.

Em 1983, *Flam* e cols.¹¹ analisaram todas as séries publicadas utilizando tratamento combinado, incluindo a sua própria série. Observaram que os esquemas de rádio e quimioterapia variavam de autor para autor no que se referia à dose das drogas, número de ciclos, fracionamento, dose e tempo de radioterapia. Notaram que, dos 98 pacientes analisados, 61 não apresentavam evidência de doença à avaliação das peças operatórias, quer de ressecção abdômino-perineal, excisão local ou biópsia. Estes 61 casos somados a outros 14 sem doença detectada clinicamente, perfaziam um total de 75 pacientes (77%) sem evidência de doença após o tratamento inicial. Apesar do tempo de seguimento ser pequeno (1 mês a 72 meses) estes resultados parecem encorajadores. Resta saber se a longo prazo serão superiores aos encontrados por *Cummings* e cols.⁵, que utilizam radioterapia exclusiva obtendo 57% de controle loco-regional, com seguimento mínimo de três anos.

A taxa de controle loco-regional encontrada em nossa série, com radioterapia e quimioterapia, foi

62,5% (10/16). Quando associada a cirurgia, esta taxa foi de 81,2% (13/16). A única paciente com tumor de margem anal que falhou ao tratamento conservador recusou cirurgia. Na nossa série não observamos pior prognóstico para os pacientes com carcinoma cloacogênico como sugerem alguns autores^{13, 14}. Dos cinco pacientes que falharam ao tratamento, três eram portadores de carcinomas epidermóides e dois de carcinoma cloacogênico.

Os tipos e a freqüência das complicações por nós encontradas equivalem aos dados da literatura.

O Grupo da Universidade de Wayne, em recente reavaliação da sua casuística^{15, 16}, notou que todos os pacientes que apresentaram doença residual morreram de tumor disseminado, num intervalo mediano de dois anos, quer tenham sido submetidos ou não à ressecção abdômino-perineal. Baseados neste dado, indicam a continuação da terapêutica sistêmica para esse grupo não responsivo.

Em função do curto período de seguimento em nossa série, nada podemos acrescentar sobre esta observação.

CONCLUSÃO

A análise preliminar de nossa casuística nos permite observar significativa taxa de controle loco-regional de doença com preservação do esfíncter anal em 11 de 16 pacientes portadores de tumores avançados, localizados preferencialmente em canal anal (sabidamente de pior prognóstico). Além da preservação anatômica e funcional, o presente método permite a utilização da cirurgia no caso de falha terapêutica, propiciando a aplicação de mais uma arma terapêutica na tentativa de erradicação da doença. Como já registramos, o tratamento não é inócuo, mas, até o momento, a freqüência de complicações foi baixa e nenhuma delas foi séria o suficiente para debilitar o paciente, não se registrando óbitos por toxicidade.

Acreditamos ser necessário maior tempo de seguimento e maior número de casos para melhor avaliação do estudo, e para estabelecimento de indicações específicas em função do estadiamento da doença.

Embora os resultados preliminares sejam bastante satisfatórios, acreditamos que somente um estudo randomizado poderá comprovar definitivamente a superioridade do tratamento associado sobre a radioterapia isolada. Para tanto, dada a pouca freqüência desses tumores há necessidade de um trabalho multi-institucional que permita uma maior casuística.

SUMMARY

From July 82 until June 85 eighteen patients with anal tumors were treated at the National Cancer Institute with the combination of Radiotherapy and Chemotherapy.

Thirteen patients beared anal canal lesions and two were excluded from the final analysis. Five patients had anal verge lesions.

The drugs used were Mitomicin-C and Five-Fu, plus Radiotherapy with doses of 4,500 – 5,000 cGy given in 25 fractions, followed by a boost of 1,000 cGy in five fractions or 2,000 cGy in 10 fractions.

Ten of sixteen (62.5%) patients were locally free of disease with a medium follow-up period of eight months for those bearing anal verge lesions, and 24 months for those with anal canal lesions.

When surgery was added as salvage treatment; 81.2% of the patients had their tumors controlled.

The rate and type of complications were similar when compared with those found in the literature. There were no treatment related deaths.

Agradecimentos – Os autores agradecem a inestimável colaboração da Sr.^a Lourdes de Castro de Almeida na preparação desse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SALMON RJ, FENTON J & ASSELAIN B et al. – Treatment of epidermoid anal cancer. *Am J Surg*, 147: 43, 1984.
2. BRUNINI R – Câncer no Brasil. Dados histopatológicos (1976/1980). Dataprev, Rio de Janeiro, 1982.
3. BEAHR H & WILSON SM – Carcinoma of the anus. *Am J Surg*, 184: 422, 1976.
4. SCHRAUT WH, WANG GH, DAWSON PJ & BLOCK GE – Depth of invasion, location and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer*, 51: 1291, 1983.
5. CUMMINGS BJ, THOMAS GM, KEANE TJ, HARWOOD AR & RIDER WD – Primary radiation therapy in treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 25: 778, 1982.
6. PAPILLON J – Rectal and anal cancers. Conservative treatment by irradiation. An alternative to radical surgery. Springer Verlag, New York, 1982.
7. NIGRO ND, VAITKEVICIUS VK & CONSIDINE B Jr. – Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*, 17: 354, 1974.
8. CUMMINGS BJ, RIDER WD & HARWOOD AR et al. – Combined radical radiation therapy and chemotherapy for primary squamous cell carcinoma of the anal. *Cancer Treat Report*, 66: 489, 1982.
9. SISCHY B, REMINGTON JH, SOBEL SH & SAVLOV ED – Treatment of carcinoma of the rectum and squamous carcinoma of the anus by combined chemotherapy, radiotherapy and operation. *Surg Gynecol Obstetr*, 151: 369, 1980.
10. NANEBO HJ, FUTRELL W & CONSTABLE W – Multimodality approach to surgical management of locally advanced epidermoid carcinoma of the anorectum. *Cancer*, 47: 2817, 1981.
11. FLAM MS, JOHN M & LOVALVO LJ et al. – Definitive nonsurgical therapy of epithelial malignancies of the anal canal. A report of 12 cases. *Cancer*, 51: 1378, 1983.
12. STEARNS MW Jr. & QUAN SHQ – Epidermoid carcinoma of the anorectum. *Surg Gynecol Obstetr*, 131: 953, 1970.
13. KLOTZ RG Jr., RAMUKCOGLUT T & SOUILLIARD DH – Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clinicopathologic study of three hundred and seventy-three cases. *Cancer*, 20: 1727, 1967.
14. HICKEY RC, MARTIN RG & KHEIR S et al. – Anal cancer – With special reference to the cloacogenic variety. *Surg Clin North Am*, 52: 943, 1972.
15. NIGRO ND – An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*, 27: 763, 1984.
16. LEICHMAN L, NIGRO N & VAITKEVICIUS VK et al. – Cancer of the anal canal – model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med*, 78: 211, 1985.