

Seguimento dos Doentes Soropositivos e Soronegativos para o HIV com Carcinoma Espinocelular do Canal Anal

Follow-up for HIV Negative and HIV-Positive Patients with Anal Squamous Cells Carcinoma

SIDNEY ROBERTO NADAL, TSBCP¹ SYLVIA HELOISA ARANTES CRUZ, ASBCP²

¹ Supervisor de Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas; ² Mestre da Área de Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

NADAL SR; CRUZ SHA. Seguimento dos Doentes Soropositivos e Soronegativos para o HIV com Carcinoma Espinocelular do Canal Anal. *Rev bras Coloproct*, 2009;29(3): 404-407.

RESUMO: A incidência do carcinoma espinocelular (CEC) anal e das neoplasias intra-epiteliais anais (NIA) é maior nos pacientes infectados pelo papilomavírus humano (HPV), e está relacionada à imunidade e à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A associação com viroses de transmissão sexual indica que seja tumor sexualmente transmitido. A infecção pelo HIV mudou o perfil dos portadores do CEC anal. A doença que anteriormente acometia mulheres na 6ª década de vida, hoje atinge preferencialmente homens na 3ª e 4ª décadas. Nos Estados Unidos, a expectativa de diagnóstico desse tumor aumentou de 19/100.000, na época pré-HAART (1992-1995), para 48,3/100.000 no período pós-HAART imediato (1996-1999) e para 78,2/100.000 pessoas por ano, nos anos mais recentes (2000-2003). O tratamento do CEC anal, descrito por Nigro em 1974, combina radio e quimioterapia. Operações de resgate estão indicadas caso haja persistência ou recidiva da doença. Estudos comparando, respectivamente, doentes imunodeprimidos e imunocompetentes vêm mostrando envolvimento linfonodal em 60% e 17%, recidivas em 75% e 6%, boa resposta à radio e quimioterapia em 62% e 85%, toxicidade a esse tratamento em 80% e 30%, e sobrevivência global de 1,4 e 5,3 anos. A contagem sérica baixa de linfócitos T CD4 prediz mau prognóstico. Quando acima de 200/mm³, os resultados são comparáveis aos observados entre os imunocompetentes.

Descritores: Carcinoma espinocelular. Infecções pelo papillomavirus. Infecções pelo HIV. Radioterapia. Quimioterapia.

A incidência do carcinoma espinocelular (CEC) anal e das neoplasias intra-epiteliais anais (NIA) é maior nos pacientes infectados pelo papilomavírus humano (HPV), e está relacionada à imunidade e à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).¹ A associação com viroses de transmissão sexual indica que seja tumor sexualmente transmitido.^{2,3}

A infecção pelo HIV mudou o perfil dos portadores do CEC anal. A doença que anteriormente acometia mulheres na 6ª década de vida, hoje atinge preferencialmente homens na 3ª e 4ª décadas.⁴

A atual terapia anti-retroviral (HAART) teve significativo impacto na evolução dos portadores do

HIV, devido aumentar a população dos linfócitos T CD4 e diminuir a carga viral.⁵ Isso melhorou a imunidade, reduzindo a frequência das infecções oportunistas e das neoplasias, como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin.⁶ Todavia, esse esquema terapêutico não está associado com a regressão das NIAs⁷ e, contrário ao esperado, a incidência do carcinoma anal vem crescendo na era pós-HAART.⁸ Nos Estados Unidos, a expectativa de diagnóstico desse tumor aumentou de 19/100.000, na época pré-HAART (1992-1995), para 48,3/100.000 no período pós-HAART imediato (1996-1999) e para 78,2/100.000 pessoas por ano, nos anos mais recentes (2000-2003).⁸

Trabalho realizado pela equipe técnica de Proctologia do Instituto Emílio Ribas.

Recebido em 22/09/2009

Aceito para publicação em 29/09/2009

Entretanto, o CEC anal foi mais diagnosticado entre aqueles que possuem contagens de linfócitos T CD4 abaixo de 200/mm³, mesmo com carga viral baixa,⁵ sugerindo associação entre o aumento da sobrevivência proporcionado pelo HAART, a imunodepressão prolongada e a persistência da infecção pelo HPV, aumentando o risco da doença neoplásica.^{2,5,6,9} Esses fatos induzem a que o HIV seja o co-fator que o HPV necessita para predispor o aparecimento das lesões precursoras e sua progressão para o tumor anal.¹⁰

O prognóstico é pior entre os doentes imunocomprometidos. Esses apresentam mais metástases linfonodais, maiores taxas de recidiva, menor expectativa de vida,^{11,12} e pior resposta à radio e quimioterapia associadas.¹³

O tratamento do CEC anal, descrito por Nigro em 1974,¹⁴ combina radio e quimioterapia. Operações de resgate estão indicadas caso haja persistência ou recidiva da doença. O esquema original sofreu algumas alterações desde a sua publicação e é visto com reservas por alguns médicos, uma vez que doentes imunocomprometidos apresentaram pior resposta inicial e evolução, principalmente naqueles com contagem sérica de linfócitos T CD4 inferior a 200/mm³.¹⁵ Atualmente, doentes HIV-positivo que apresentam CD4 superior a esse nível e carga viral sérica indetectável não são considerados imunodeprimidos graves e são tratados da mesma forma que os soronegativos.¹⁶⁻¹⁸ Há autores que não observaram diferenças com esse tratamento nessa população quando comparada à dos soronegativos para o HIV,^{18,19} embora outros tenham referido aumento da toxicidade do esquema nos doentes soropositivos.^{5,11-13}

Estudos comparando doentes imunodeprimidos e imunocompetentes vêm mostrando, respectivamente, envolvimento linfonodal em 60% e 17%, recidivas em 75% e 6%, boa resposta à radio e quimioterapia em 62% e 85%, toxicidade a esse tratamento em 80% e 30%, e sobrevivência global de 1,4 e 5,3 anos.¹¹⁻¹³ A sobrevivência global em cinco anos variou entre 62,5 e 75%, dependendo do estágio do tumor.^{5,18,20,21} Entre os HIV-positivos, variou entre 20 e 100%,^{9,19,22,23} mas não há relato quanto ao grau de imunodepressão e as casuísticas são pequenas. Todavia, naqueles que receberam o esquema de drogas anti-retrovirais,²⁴ o número de linfócitos T CD4+ aumentou,¹⁶ com efeito positivo no prognóstico,²² sugerindo melhora da imunidade e controle da doença.

O protocolo de Nigro modificado consiste em radioterapia dividida em duas fases e na quimioterapia no início e no término do tratamento. Na primeira fase, a irradiação é aplicada nos campos tumorais e drenagem inguino-ilíaca, na dose de 30,6 Gy fracionada em 17 dias. Na segunda fase, na dose total de 23,4 Gy é aplicada no campo tumoral e na margem de segurança, nos últimos 13 dias. Os quimioterápicos utilizados são o 5-Fluoracil (5FU) e a Mitomicina-C (MTMC). O 5FU, na dose de 1g/m², é injetado por bomba de infusão, nos cinco primeiros dias. A MTMC é utilizada somente no primeiro dia, na dose de 10mg/m², durante uma hora, diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%. A complicação mais comum desse esquema é a pancitopenia.⁵ Portanto, devemos estar atentos a esse aspecto, antes de iniciar esse tratamento, já que muitos doentes HIV-positivo apresentam redução das células sanguíneas.²⁵

Os doentes HIV-positivo podem apresentar complicações a esse esquema tais como: lesões mucocutâneas, enterites e mielossupressão.^{5,26,27} A baixa contagem sérica de linfócitos T CD4 anterior ao início do tratamento pode ser fator de pior evolução, pois é também responsável por piora da imunidade local e não somente sistêmica.⁴ Esses fatores podem determinar a suspensão do tratamento radio e quimioterápico. Todavia, a sobrevivência livre de doença e a completa remissão não serão similares às daqueles que realizaram o tratamento completo.^{9,16} A contagem sérica baixa de linfócitos T CD4 prediz mau prognóstico.^{22,23}

A redução do tamanho do campo radioterápico pode diminuir a quantidade de complicações imediatas, mas pode proporcionar maior recidiva da doença, fato que pode ocorrer em até 20% dos casos.²⁸ A toxicidade também pode melhorar se a MTMC não for administrada, mas há maior probabilidade de recidiva na sua ausência (73% versus 51%).^{9,29}

A amputação abdominoperineal do reto é indicada se há doença residual local, alteração funcional anal ou recidiva do carcinoma anal. Sua indicação deve ser questionada nos casos de doença disseminada. A recidiva está associada aos tumores mais agressivos e pequenos (lesões T2 e T3) e a doença residual está vinculada aos tumores grandes (T4).³⁰ Há aumento da sobrevivência quando a operação de resgate é indicada^{31,32} e há controle local da doença em até 75% dos doentes.

Temos observado tumores nos estádios mais iniciais nos doentes HIV-positivo que entre os

soronegativos.⁴ Acreditamos que a frequente avaliação médica a que esses doentes são submetidos possibilita o diagnóstico mais precoce desses tumores. De qualquer maneira, quando o tratamento neoadjuvante é indicado, esses doentes apresentarão mais complicações, de recidivas e de falência do tratamento, maior necessidade de hospitalizações, de

interrupção do esquema radio e quimioterápico e de colostomias e piora da sobrevivência, quando as contagens dos linfócitos T CD4 estiverem inferiores a 200/mm³.⁵ De qualquer forma, esse esquema é utilizado como tratamento primário nos portadores do CEC do canal anal devido aos bons resultados observados.¹⁸

ABSTRACT: Anal squamous cell carcinoma (ASCC) and anal intra-epithelial neoplasia (AIN) incidences are bigger among human papillomavirus (HPV) infections, and are associated to immunity and to HIV infection. These viruses with sexual transmission in association suggested ASCC is a sexually transmitted tumor. HIV infection changed ASCC patient profile. This kind of tumor committed women in their sixties, but nowadays, affects mainly men in the third and fourth decades of life. In the United States of America, ASCC was diagnosed in 19/100.000, in the pre-HAART (highly active anti-retroviral therapy) era (1992-1995), came to 48,3/100.000 in the immediate post-HAART period (1996-1999) and increased to 78,2/100.000 people per year from 2000 to 2003. ASCC treatment, described by Nigro, in 1974, includes radio and chemotherapy. Rescue operations are indicated when neoplasia persists or recurs. Studies comparing immunosuppressed and immunocompetent patients have showed, respectively, nodal involvement in 60% and 17%, recurrences in 75% and 6%, good responses to chemoradiation in 62% and 85%, toxicity in 80% and 30% and mean survival of 1,4 and 5,3 years. Low counts of T CD4 lymphocytes predict bad prognosis and evolution. When the result are superior to 200/mm³, they are comparable to those obtained among HIV-negative patients.

Key words: Carcinoma, squamous cell. Papillomavirus infections. HIV infections. Radiotherapy. Chemotherapy.

REFERÊNCIAS

1. Nadal SR, Manzione CR. Papilomavirus humano e o câncer anal. Rev bras Coloproct. 2006;26(2):204-7.
2. Gervaz P, Allal AS, Villiger P, Bühler L, Morel P. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. Swiss Med Wkly. 2003;133:353-9.
3. Nadal SR, Manzione CR. Os agentes sexualmente transmissíveis e o câncer anorretal. Rev bras Coloproct, 2004;24(3):274-277.
4. Nadal SR, Calore EE, Cruz SHA, Horta SHC, Manzione CR, Fang CB et al. Comparação das contagens das células de Langerhans de tecidos contendo carcinoma anal em doentes com e sem infecção pelo HIV. Rev Bras Coloproct 2006; 26(3):269-74.
5. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, Waltzman R, Penzer J, Maisonet OG 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(1): 73-81
6. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC. Comparison of perianal diseases in HIV-positive patients in periods before and after HAART use. Dis Colon Rectum, 2008;51(10) 1491-4.
7. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Assakawa MA, Felix LM, Horta SHC. Incidência de neoplasias intraepiteliais anais em doentes HIV-positivo portadores de condilomas acuminados comparando períodos anterior e posterior aos inibidores da protease. Rev bras Coloproct, 2005;25(3):217-22.
8. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med. 2008;148(10):728-36.
9. Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. Eur J Cancer 2000;36(6):754-8.
10. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC, Sørensen P, Meijer CJLM, Walboomers JMM et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. Cancer Res. 1999;59:753-7.
11. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I et al. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. Dis Colon Rectum. 2001;44:1496-502.
12. Vatra B, Sobhani I, Aparicio T, Girard PM, Puy Montbrun TD, Housset M et al. Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques des carcinomes épidermoïdes du canal anal chez les malades VIH positifs Gastroenterol Clin Biol. 2002;26:150-6.
13. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. Gastroenterology. 2001;120:857-66.

14. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-6.
15. Kauh J, Koshy M, Gunthel C, Joyner MM, Landry J, Thomas CR Jr. Management of anal cancer in the HIV-positive population. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19(12):1634-8.
16. Stadler RF, Gregorcyk SG, Euhus DM, Place RJ, Huber PJ, Simmang CL. Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1305-9.
17. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Horta SHC. Tratamento do carcinoma anal e seu precursor em doentes HIV-positivo e os resultados obtidos. *Rev Assoc Med bras* 2007;53(4):269-273.
18. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS et al. Squamous cell carcinoma of the canal anal: utilization and outcomes of recommended treatment in the United States. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1948-58.
19. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2550-7.
20. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(2):147-53
21. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Hannoun L, Houry S, et al. [Epidermoid carcinomas of anal canal treated with radiation therapy and concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin)] *Cancer Radiother*. 2006;10(8):572-82.
22. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(4):506-12.
23. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gérard L, Lémann M, et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(6):1176-81
24. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Bonner H, Jay N et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:422-8.
25. Dikshit B, Wanchu A, Sachdeva RK, Sharma A, Das R. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disord*. 2009;9:5
26. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist*. 2007;12(5):524-34
27. Dallan LAP, Cruz SHA, Rosa DL, Fang CB, Nadal SR, Capelhuchnik P et al. Avaliação dos resultados do tratamento de 14 doentes de carcinoma espinocelular anal. *Rev Bras Coloproct* 2005; 26 (1):34-40
28. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37, 1101-5.
29. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S et al. Role of mytomicin 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, 2527-39.
30. Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal canal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1998;41(12):1488-93.
31. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutadier V, Giovannini M, Magnin V, Lelong B et al. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(1):16-22
32. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1425-9.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Mateus Grow, 130
05415-040 – São Paulo – SP
Fone / FAX: (11) 3082-4942
E-mail: srnadal@terra.com.br