

### Câncer Ano-Reto-Cólico - Aspectos Atuais: I – Câncer Anal

#### Anal Canal and Colorectal Cancer - Current Features: I – Anal Canal Cancer

JÚLIO CÉSAR M. SANTOS JR.

*Cirurgião Coloproctologista da Seção de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital e Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá, SP - TSBCP.*

---

Santos Jr. JCM. Câncer Ano-Retal-Cólico - Aspectos Atuais: I – Câncer Anal. *Rev bras Coloproct*, 2007;27(2): 219-223.

**RESUMO:** A inclusão do tema – câncer anal – nessa revisão, apesar de sua relativa raridade, responde, em parte, ao propósito de chamar atenção para o significativo aumento dessa lesão e sua estreita relação com doenças sexualmente transmissíveis, principalmente causadas pelo vírus do papiloma humano (HPV); seus aspectos nosológicos, sua epidemiologia, sua etiologia multifatorial, seus fatores de riscos, sua prevenção e, em parte, para revelar a definição atual do tratamento.

**Descritores:** Carcinoma Epidermóide, Cloacogênico, Câncer Anal, Radioterapia, Quimioterapia.

---

Na abordagem do tema câncer cólon-retal vamos iniciar com o câncer do ânus e do canal anal para tentar responder dúvidas referentes à importância da lesão, seus aspectos epidemiológicos, suas características etiológicas, comportamento biológico, significado mórbido e tratamento.

Definição e aspectos epidemiológicos - etiologia

*O câncer do ânus corresponde a 4% de todas as neoplasias malignas do trato digestivo baixo*<sup>1</sup> e tem, entre as suas múltiplas causas, como um dos fatores etiológicos, presumível, o vírus do papiloma humano (HPV) o que lhe confere forte associação com as doenças sexualmente transmissíveis.

Os tumores anais podem ocorrer na borda anal ou no canal anal, até a transição com o reto. Os tumores que surgem na borda anal são lesões dermatológicas e, como tal, podem ser tratados apenas com excisão local. Por outro lado, os tumores que surgem no canal anal ou na zona de transição do canal anal com o reto sempre receberam atenção cirúrgica mais agressiva.

Atualmente, esses tumores podem ser curados com a associação de radio e quimioterapia<sup>3-4</sup>, diferente do que ocorreu no passado, quando a terapêutica era feita por meio da amputação do ânus e do reto deixando o paciente com colostomia definitiva<sup>2</sup>.

O epitélio do canal anal – da borda anal até a linha pectínea – tem revestimento pluriestratificado do tipo escamoso. A linha pectínea - facilmente identificável - representa o epitélio de transição (escamoso e não escamoso) entre o distalmente escamoso revestimento do canal anal e o proximal representado pela mucosa do reto.

Na fronteira entre o canal anal e o reto, o epitélio é constituído por células de transição onde se observam características semelhantes às do revestimento urogenital e da mucosa glandular do reto.

Os tumores que aparecem distais à linha pectínea são carcinomas de células escamosas (ceratinizados), são também chamados de epidermóides; os oriundos de tecidos que estão logo acima da linha denteada são carcinomas de células escamosas (não ceratinizadas), chamados de epitelíoides.

O carcinoma epidermóide é o câncer mais comum do ânus e é responsável por 85% das lesões malignas dessa região<sup>6</sup>. Os outros, pelas diversidades histológicas, são denominados de tumores de células transicionais ou cloacogênicos, escamosos, basalóides, epitelíode e muco-epitelíoides.<sup>7</sup> Prefere-se, no entanto, que sejam reconhecidos como uma variante do tipo escamoso que perdeu a diferenciação final<sup>3</sup>. Como a

bexiga urinária compartilha semelhante origem embriológica com o canal anal há razão para que seu epitélio dê origem a tumores morfológicamente similares, com comportamento biológico e respostas terapêuticas parecidas entre si.<sup>8,9</sup>

Além da diferente origem embriológica, peculiaridades anatômicas de interesse na abordagem das neoplasias epiteliais do ânus e do canal anal são as drenagens linfáticas diferentes para os segmentos proximais e distais à linha pectínea. Acima dessa, a linfa flui para os espaços perirretais e para linfonodos paravertebrais, guardando semelhança com a drenagem do adenocarcinoma do reto; abaixo da linha pectínea a linfa é direcionada para os nodos da região inguinal, aspecto que obriga exame cuidadoso do ânus e do canal anal em pacientes com adenopatia inguinal sem explicação<sup>10-13</sup>.

A apresentação clínica e a gravidade do tumor dependem do tamanho e de sua localização no ânus. Lesões pequenas (menor que 2 cm) e móveis têm probabilidade de cura em 80% dos casos contra menos de 50% de chance para os tumores maiores (5 cm ou mais), não só porque são invasivos, mas porque se associam a maior comprometimento linfonodal<sup>12,13-16</sup>.

Sabe-se que 20% dos pacientes são assintomáticos, porém o sangramento e a dor associada à sensação de massa ocupando o canal anal são o sinal e o sintoma mais frequentes quase sempre erroneamente associados às doenças hemorroidárias<sup>10,17,18</sup>.

A história de lesão verrucosa perianal aparece em 50% dos homens homossexuais que desenvolveram câncer anal, e em somente 20% das mulheres e homens não homossexuais<sup>19-21</sup>.

Embora hajam contestações dadas às complexidades de relações entre as viroses ano-genitais - HPV e o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) - e câncer<sup>22-25</sup>, são notórias, em estudos epidemiológicos, as implicações da infecção genital por vírus e da atividade sexual na patogenia do câncer anal<sup>26-32</sup>.

Assim, há fatores de riscos fortes e moderadamente fortes para o câncer anal. Aqueles são: a infecção viral (condiloma anal), coito anal, história de doenças sexualmente transmissíveis, mais de 10 parceiros sexuais, história de câncer cervical, vulvar ou vaginal, imunossupressão após transplante de órgãos; estes são: a infecção pelo vírus da imunodeficiência, o uso prolongado de corticosteróides e o tabagismo.<sup>33,34</sup>

Contudo, não desprezando as evidências que ligam os elementos virais à emergência do câncer ano-

genital, temos que considerar que há outros elementos de igual ou de maior importância, pois é muito grande a diferença entre a incidência populacional do HPV e a incidência do carcinoma anal<sup>22</sup>. Por esta razão, no dizer de Veron e col.<sup>22</sup>, é equivocado afirmar ser o HPV a “causa” da lesão em questão. Esses autores salientam que, “no contexto de uma doença multifatorial, atribuir “causa” a um reconhecido passo infeccioso dentro do processo tem a desvantagem de confundir os médicos e gerar pânico na população”, o que justificaria mais cautela no uso do termo “causa” quando abordamos fatores de riscos de natureza multifatorial associados com uma doença.<sup>23</sup>

Nadal e Manzione<sup>25</sup>, versando sobre o tema com destacada propriedade, comentam que ainda faltam dados contundentes que possam ser usados como subsídios definitivos para definir a relação de “causa e efeito” entre o HPV e o câncer anal, mas, prudentemente, sugerem o controle das lesões clínicas e subclínicas provocada pelo HPV com o intuito de se evitar a eventual progressão do carcinoma invasivo.<sup>25</sup>

Todavia, independente dos aspectos ainda não totalmente elucidados a respeito da causa, o que se observa é um aumento significativo da incidência do câncer anal. Baseado em dados epidemiológicos da década de 60, no século passado, o câncer anal aumentou cerca de 3 vezes - mais nas mulheres que nos homens - numa taxa anual global estimada em 2,6%<sup>7</sup>. Embora sua exata incidência populacional não seja tão bem conhecida como ocorre com câncer do intestino grosso, do pulmão e da próstata, sabe-se que seu aumento acompanha a curva de crescimento dos vários fatores de riscos, sobretudo os virais<sup>3,35-38</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento do carcinoma anal pode, atualmente, ser dividido em cirúrgico e clínico; consistindo, o cirúrgico, na excisão local da lesão ou na amputação abdominoperineal do ânus e do reto e, o clínico, na preservação do segmento ano-retal, por meio do uso da quimiorradiação ou da radioterapia isolada.

### a. Tratamento Cirúrgico

O carcinoma epidermóide, pequeno e superficial, da borda anal pode ser tratado com excisão local, eventualmente associada à terapêutica complementar como se faz com os tumores epidermóides de outras áreas.

A amputação abdominoperineal do ânus e do reto foi, até há pouco tempo, o tratamento de escolha para os carcinomas do canal anal. Nesse tipo de abordagem fazia-se a retirada do ânus e do reto e o procedimento terminava com uma colostomia definitiva, com probabilidade de sobrevivência de 5 anos, variando entre 40 e 70%.<sup>39-43</sup> Atualmente esse tipo de operação ficou como uma possibilidade terapêutica para grandes lesões, para complementar falhas do tratamento clínico em lesões persistentes ou recorrentes<sup>3</sup>.

## b. Tratamento Clínico

### 1. Radioterapia/quimioterapia

Os resultados não satisfatórios do tratamento cirúrgico do câncer anal ensejaram estudos sobre modalidades alternativas de tratamento com o objetivo de ampliar a taxa de cura e preservar a integridade ano-retal.

A observação de que a fluoropirimidina podia potencializar os efeitos da radiação sobre alguns tumores gastrintestinais, foi motivo para que Nigro e col.<sup>44</sup>, no início dos anos 70, propusessem a associação de radioterapia (doses intermediárias de 36 Gy) à quimioterapia (5-fluorouracila e mitomicina C) como nova forma de tratamento para o câncer anal.<sup>44</sup>

Essa associação (5-fluorouracila e mitomicina C), quando combinada com cursos de doses moderadas de radiação, foi superior à aplicação isolada da mesma dose radiante, e melhor que a combinação simples de radiação e 5-fluorouracila.<sup>45</sup>

A cisplatina, associada à radioterapia, tem sido usada substituindo a mitomicina C com altas taxas de resposta, em estudos preliminares.<sup>45,46</sup>

No entanto, o papel da cisplatina ainda não está definitivamente esclarecido, pois em estudos recentes tem sido observado maior índice de colostomia (con-

quência da falha no tratamento) nos pacientes tratados com a associação 5-fluorouracila/cisplatina e radioterapia do que entre aqueles tratados com 5-fluorouracila/mitomicina e radioterapia<sup>47</sup>.

### 2. Radioterapia

Com os mesmos propósitos de ampliar a taxa de cura e preservar a integridade ano-retal, a radioterapia tornou-se numa modalidade de escolha na terapêutica primária do câncer anal. Em casos selecionados, o tratamento tanto por meio da radiação externa como pela braquiterapia tem sido associado à erradicação local do tumor com cura de 70 a 90% dos pacientes<sup>48-52</sup>, probabilidade que se torna bem mais reduzida (abaixo de 50%) nas situações em que o tumor atinge 5 cm ou quando há metástase para nodos regionais<sup>53,54</sup>. Além disso, não deve ser desconsiderado que cerca de 1/3 dos pacientes, assim tratados, necessitarão de colostomia como cuidado complementar, seja por falha de resposta à radioterapia<sup>55</sup> - fato não desprezível e que deve colocar o método em um plano secundário de opção - ou por causa de complicações locais, cujos riscos são considerados relacionados à dose da radiação<sup>48,52,56</sup>, mas nem sempre<sup>55</sup>. Este último aspecto é interessante, pois além das referidas complicações não dependerem exclusivamente da dose total de radiação, sua incidência também não é alterada pelo sexo, idade, presença ou não de metástases para nodos locais, fração de radiação ou da quimioterapia adjuvante<sup>55,57</sup>, demonstrando que, nos últimos 30 anos, houve grande progresso na terapêutica do câncer anal, mas há acertos necessários na dose ótima de radiação<sup>57</sup> e na escolha da melhor associação quimioterápica, salientando-se que o método preconizado por Nigro e col.<sup>44</sup> ainda ocupa lugar de destaque no arsenal terapêutico do câncer anal.<sup>47</sup>

---

**ABSTRACT:** The inclusion of the theme - anal cancer - in this revision, in spite of its relative rarity, it answers, partly, to the purpose of calling attention for the significant increase of that lesion and its narrow relationship with sexually transmissible diseases mainly caused by the human papilloma virus (HPV); its nosologic aspects, epidemiology, etiology, and the multifactorial nature of risk that is associated to the disease, its prevention, and, partly, to reveal the current definition of the treatment.

**Key words:** Anal Cancer, Genital Cancer, Sexually Transmitted Diseases, Radiation Therapy, Chemotherapy.

---

## REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007

2. Klotz RG Jr, Pamukcoglu T, Souillard DH. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal: clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. *Cancer* 1967;20:1727-45.

3. Ryan DP, Compton C C, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *New Eng J Med* 2000;342: 792-99.
4. Vuong T, Devic S; Belliveau P; Muanza T; Hegyi G. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56:823-3.
5. Wong S, Gibbs P, Chao M, et al. Carcinoma of the anal canal: a local experience and review of the literature. *ANZ J Surg.* 2004; 74:541-46.
6. Stearns MW, Urmacher C, Sternberg SS. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer* 1980;4:1-44.
7. Maggard CA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer – a population-based reappraisal. *Dis Colon rectum* 2003;46:1517-24.
8. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14: 2527-39.
9. 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;15:2040-9.
10. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976;184:422-8.
11. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, Urmacher C, DeCosse JJ. Epidermoid cancer of the anal margin: pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg* 1985;149:95-101.
12. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806-10.
13. Damin DC, Rosito MA, and Schwartzmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:247-52.
14. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25.
15. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141-51.
16. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994;73:1569-79.
17. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 1981;48:411-15.
18. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983;51:1291-96.
19. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317:973-77.
20. Frish M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull.* 2002; 49:194-209.
21. Welton ML; Sharkey FE; Kahlenberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004; 13:263-67.
22. Vernon SD, Unger ER, Reeves WC. Human papilloviruses and anogenital cancer – Correspondence. *N Engl J Med* 1998;338:921-22.
23. Nadal SR; Manzione CR. Os Agentes Sexualmente Transmissíveis e o Câncer Anorretal. *Rev bras Coloproct,* 2004; 24(3):274-277.
24. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Assakawa MA, Felix LM, Horta SHC. Incidência de Neoplasias Intraepiteliais Anais em Doentes HIV-Positivos Portadores de Condilomas Acuminados, Comparando Período Anterior e Posterior aos Inibidores da Protease. *Rev bras Coloproct,* 2005;25: 217-22.
25. Nadal SR, Manzione CR. Papilomavirus Humano e o Câncer Anal. *Rev bras Coloproct* 2006;26(2):204-207
26. Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative women. *J Infect Dis* 1994;169:1108-112.
27. Sun X-W, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-49.
28. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-58.
29. Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med* 1997;337:1386-88.
30. Byars RW, Poole GV, Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surg* 2001;67:469-72..
31. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007;8:311-6.
32. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007;12:524-34.
33. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, et al. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982;247:1988-90.
34. Peters RK, Mack TM. Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1983;48:629-36.
35. Licitra L, Spinazzi S, Doci R, Evans TR, Tanum G, Ducreux M. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:77-92.
36. Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the anus: strategies in management. *Oncologist* 2002;7:188-99. 6.

37. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992–2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86–91.
38. O’Meara AT. Present standards for cervical cancer screening. *Curr Opin Oncol* 2002;14:505–11.
39. Boman BM, Moertel CG, O’Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114–25.
40. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141–51.
41. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983;51:1291–96.
42. Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, DeCosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:509–17.
43. Dougherty BG, Evans HL. Carcinoma of the anal canal: a study of 79 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:159–64.
44. 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.
45. Cummings BJ. The Role of Radiation Therapy With 5-Fluorouracil in Anal Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:306–312.
46. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E. Epidermoid carcinomas of anal canal treated with radiation therapy and concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin). *Cancer Radiother.* 2006;10:572–82.
47. Das P, Crane CH, Ajani JA. Current treatment for localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2007;19:396–400.
48. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994;73:1569–79.
49. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1830–7.
50. Doggett SW, Green JP, Cantril ST. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1069–72.
51. Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:651–7.
52. Wagner JP, Mahe MA, Romestaing P, et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:17–23.
53. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979–1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1153–60.
54. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985;3:145–50.
55. de Bree E, van Ruth S, Dewit LG, Zoetmulder FA. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jan;14:100–8.
56. Cumings BJ, Keane TJ, O’Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1991;21:1115–25.
57. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol.* 2007;13:895–900.

**Endereço para correspondência:**  
JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR.  
Av. Ministro urbano Marcondes, 110  
CEP: 12515-230  
Guaratingueta, SP