

Recomendações para cancro do canal anal: do diagnóstico ao tratamento

*Recommendations for anal canal cancer:
from diagnosis to treatment*

Maria João Almeida^{1,2}, Rosa Coelho^{1,2}, Sandra Morgado³, Sandra Pires³

¹ Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de São João, Porto

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Serviço de Gastrenterologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

RESUMO

O cancro do canal anal é uma neoplasia rara, mas com incidência crescente, particularmente associada à infeção por vírus do papiloma humano (HPV). O presente artigo reúne recomendações atualizadas, organizadas em diferentes capítulos que abrangem todo o espectro da doença: desde os métodos de diagnóstico e estadiamento, passando pelas estratégias de rastreio e vigilância em grupos de risco, até às modalidades terapêuticas disponíveis. São discutidas as opções de tratamento padrão, nomeadamente a quimiorradioterapia, assim como indicações cirúrgicas em situações selecionadas. Adicionalmente, são abordadas as principais complicações e efeitos adversos relacionados com as diferentes abordagens terapêuticas, bem como estratégias para a sua prevenção e gestão. O objetivo deste documento é fornecer aos clínicos uma visão integrada e prática, baseada na evidência científica atual, de modo a otimizar a tomada de decisão e os resultados clínicos no manuseio do cancro do canal anal.

Palavras-chave: cancro do canal anal; HPV; rastreio; diagnóstico; tratamento; complicações.

ABSTRACT

Anal canal cancer is a rare malignancy, but its incidence is rising, particularly in association with human papillomavirus (HPV) infection. This article brings together updated recommendations, structured in several chapters that cover the entire spectrum of the disease: from diagnostic methods and staging, through screening strategies and surveillance in high-risk groups, to the available therapeutic modalities. Standard treatment options, namely chemoradiotherapy, as well as surgical indications in selected cases, are discussed. In addition, the main complications and adverse effects related to different therapeutic approaches are addressed, along with strategies for their prevention and management. The aim of this document is to provide clinicians with an integrated and practical overview, based on current scientific evidence, in order to optimize decision-making and clinical outcomes in the management of anal canal cancer.

Keywords: anal canal cancer; HPV; screening; diagnosis; treatment; complications.

1. INTRODUÇÃO

O cancro anal (CA) é uma neoplasia relativamente rara, representando menos de 1% de todos os novos diagnósticos de cancro e menos de 3% das neoplasias do trato gastrointestinal [1]. O carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente de cancro do canal anal, representando a grande maioria dos casos. Embora possam ocorrer outros tipos histológicos menos comuns, como o adenocarcinoma, o carcinoma neuroendócrino e o melanoma maligno, as referências neste texto ao CA dizem respeito, salvo indicação em contrário, ao carcinoma espinocelular.

Apresenta uma incidência anual estimada entre 0,5 e 2,0 casos por 100.000 habitantes e apesar da sua baixa prevalência, nas últimas décadas, tem ocorrido um aumento progressivo da sua incidência global, sobretudo em determinados grupos considerados de risco, no entanto, acompanhada por melhorias prognósticas, com a sobrevida global a 5 anos a subir de 64% (1980) para 75% (2010) [2].

2. CARCINOGENESE E LESÕES PRECURSORAS

O desenvolvimento de CA está fortemente associado à infeção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV), sobretudo pelos serotipos de alto risco oncogénico, nomeadamente 16 e 18, responsáveis por cerca de 90% dos casos de CA e das suas lesões precursoras [3]. Contudo, a infeção isolada não é suficiente para a progressão neoplásica – fatores que comprometem a imunidade ou que favoreçam a persistência da infeção são determinantes na evolução para malignidade [4]. Entre esses fatores de risco destacam-se a coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), o elevado número de parceiros sexuais, a prática de sexo anal recetivo, história de condilomas acuminados e neoplasias ginecológicas HPV-associadas (p.ex., cancro do colo do útero ou da vulva), tabagismo e estados de imunossupressão crónica [4, 5].

A carcinogénese anal segue um modelo semelhante à do colo do útero, evoluindo a partir de lesões displásicas precursoras, nomeadamente lesões intraepiteliais escamosas anais (AIN), classificadas em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL) [6, 7]. As LSIL não constituem precursores diretos da neoplasia invasiva e podem inclusivamente sofrer regressão espontânea. Por sua vez, as HSIL são reconhecidas como verdadeiras lesões pré-malignas, com potencial de evolução para CA [6].

O estudo ANCHOR demonstrou que as HSIL apresentam um risco de progressão para CA de 1,8% em 48 meses. O tratamento destas lesões reduziu esse risco em cerca de 60%, sobretudo em doentes VIH positivos, salientando a importância da prevenção secundária do CA através da identificação e tratamento precoce das suas lesões precursoras [8].

A prevenção primária com a vacinação contra o HPV está atualmente recomendada até aos 26 anos, podendo ser considerada até aos 45 anos. A vacinação tem demonstrado elevada eficácia na prevenção da infeção inicial por HPV e do desenvolvimento de HSIL, sobretudo em jovens. Contudo, a vacina não tem efeito terapêutico sobre lesões já estabelecidas, nem previne

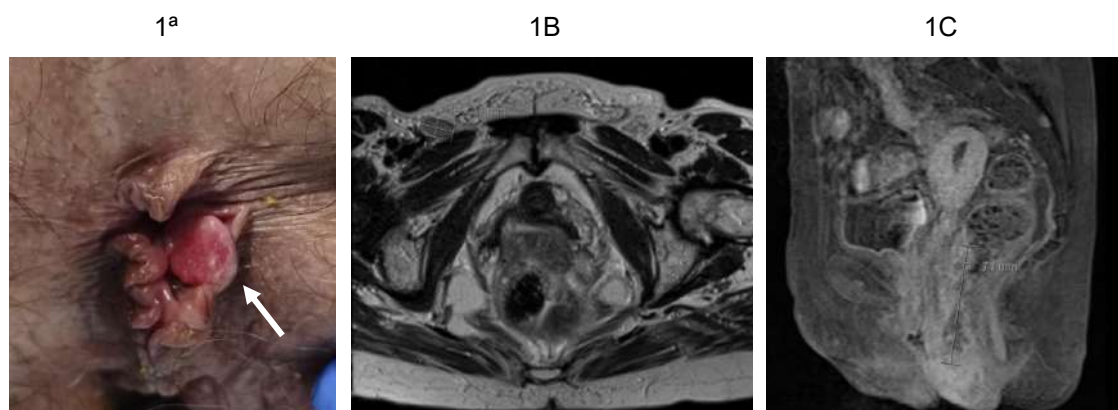
a progressão de HSIL para carcinoma invasivo, sendo por isso imperativo o desenvolvimento e expansão de programas de rastreio e tratamento dirigidos à prevenção secundária.

3. DIAGNÓSTICO

O CA apresenta-se frequentemente com hemorragia, dor anorretal, e sensação de massa. Outros sinais e sintomas incluem prurido anal, tenesmo, alterações do calibre das fezes, úlceras refratárias a tratamentos, incontinência fecal e fístula anal [3, 9]. Uma vez que alguns destes sinais e sintomas podem mimetizar os de condições benignas mais comuns, como a doença hemorroidária, o seu diagnóstico é frequentemente tardio [10].

A avaliação clínica inicial deve incluir uma história clínica detalhada, recolha sistematizada de sintomas atuais, antecedentes médicos relevantes, terapêuticas crónicas e fatores predisponentes [10]. O exame físico deverá ser minucioso, incluindo um exame anorretal completo que compreenda inspeção visual, toque retal digital e a anoscopia. O toque retal digital pode identificar a lesão primária (Figura 1A), determinar a presença de invasão do esfíncter e/ou fixação tumoral a tecidos adjacentes, bem como detetar adenopatias perirretais. Nas mulheres, particularmente se suspeita de tumores anteriores, deve ser efetuado um exame ginecológico completo para determinação do local e extensão da lesão primária, envolvimento do septo ou parede vaginal e presença de fístulas. A palpação dos gânglios inguinais deve ser sistematicamente realizada, e caso se identifiquem gânglios clinicamente suspeitos, poderá estar indicada a realização de biópsia ou punção aspirativa para avaliação histológica e planeamento terapêutico [7, 9, 10]. Adicionalmente, deve ser ponderada a realização de estudo endoscópico (colonoscopia) para exclusão de patologia colorretal neoplásica, dada a sobreposição sintomática [9].

Figura 1. A: Imagem com neoplasia espinocelular do canal anal (quadrante lateral direito) – identificado com seta. B: Presença de adenopatias inguinais suspeitas, a maior à direita com 19 x 11 mm. C: RM pélvica de alta resolução com neoplasia espinocelular com 71 mm de extensão longitudinal



O diagnóstico requer confirmação histológica por biópsia dirigida (anuscopia ou retossigmoidoscopia) [10]. A avaliação histológica deverá incluir a caracterização morfológica e, sempre que possível, a pesquisa de marcadores de infeção por HPV, nomeadamente a expressão de p16, cuja positividade se associa a melhor resposta ao tratamento e melhor prognóstico [10]. Deve ainda ser ponderada a exclusão de infeção por VIH em todos os doentes com CA, tendo em conta a elevada associação epidemiológica e prognóstica [10]. O doseamento de marcadores tumorais não é utilizado por rotina neste tipo de neoplasia.

Uma vez confirmado o diagnóstico, deverá proceder-se à avaliação de extensão da doença, conforme definido no sistema TNM da 9.^a edição da AJCC [10, 11] – Tabela 2.

Tabela 1. Classificação TNM para cancro anal

Tumor primário (T)		Linfadenopatias regionais (N)		Metástases distantes (M)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado	Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados	M0	Sem metástases distantes
T0	Sem evidência de tumor primário	N0	Sem metástases linfáticas regionais	M1	Presença de metástases distantes
Tis	Lesão escamosa de alto grau intra-epitelial (previamente designado carcinoma <i>in situ</i> , doença de Bowen, neoplasia anal intraepitelial de alto grau)	N1	Metástases nos gânglios inguinais, mesorretais, ilíacos internos, ou ilíacos externos N1a – metástases nos gânglios inguinais, mesorretais ou ilíacos internos N1b – Metástases nos gânglios ilíacos externos N1c – Metástases nos gânglios ilíacos externos com envolvimento de gânglios N1a		
T1	Tumores ≤ 2 cm de maior eixo				
T2	Tumores > 2 cm mas ≤ 5 cm de maior eixo				
T3	Tumores > 5 cm de maior eixo				
T4	Tumor de qualquer tamanho que invada órgãos adjacentes (vagina, uretra, bexiga)				

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 T	Qualquer N	M1

O estadiamento local do tumor primário baseia-se na avaliação do seu diâmetro. Para tal, a **ressonância magnética (RM) pélvica** de alta resolução ponderada em T2 é atualmente o método de eleição para uma avaliação anatómica precisa da extensão tumoral, permitindo definir a relação com estruturas adjacentes, orientar o planeamento da radioterapia (RT), bem como caracterizar a extensão do envolvimento ganglionar locorregional – Figura 1B. O CA é geralmente visível na RM como uma massa com sinal intermédio de intensidade e com padrão infiltrativo anular ou semi-anular [9, 12, 13] – Figura 1C.

A **ecoendoscopia endoanal** é menos abrangente do que a RM: não visualiza alguns gânglios linfáticos importantes nem pode ser efetuada em tumores estenóticos, sendo, por isso, indicada sobretudo para pequenas lesões T1 [9].

A **tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica** permite a caracterização da doença à distância e é obrigatória em todos os casos [10]. A **tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglicose (PET-TC)** pode ser utilizada como ferramenta complementar na suspeita de doença metastática (M) ou quando existam dúvidas na caracterização ganglionar, embora ainda não substitua a TC de estadiamento como método isolado [9, 10].

A avaliação ganglionar (N) no CA baseia-se essencialmente na localização dos gânglios afetados, contrariamente ao que se verifica no cancro do reto, onde predomina o critério dimensional [10]. É importante salientar que as diferentes regiões do canal anal apresentam distintos territórios de drenagem linfática e que esse envolvimento é mais frequente nos tumores que se originam no canal anal do que na pele perianal.

Tabela 2. Abordagem diagnóstica de um doente com CA (tabela adaptada da ESMO 2021) [10]

Obrigatório	Recomendado	Opcional
Toque retal	Serologia para VIH	Ecoendoscopia endoanal
Anuscopia	PET-CT	Biópsia aspirativa de gânglios inguinais
Biópsia (anuscopia/retossigmoidoscopia)	Avaliação histológica presença HPV/p16	
RM pélvica de alta resolução		
TC toracoabdominopélvica		
Exame ginecológico na mulher		

RM – Ressonância Magnética; TC – Tomografia Computorizada; PET-CT – Tomografia por Emissão de Positrões – Tomografia Computorizada; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana; HPV – Vírus do Papiloma Humano

4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento do CA assenta numa estratégia multimodal, que combina RT, quimioterapia (QT) e, quando necessário, cirurgia. A escolha da(s) modalidade(s) terapêutica(s) e doses baseia-se sobretudo no estágio TNM, na localização exata do tumor e na resposta à terapêutica inicial (1,2). O objetivo primário do tratamento do CA é alcançar a cura, com controlo locorregional da doença, preservação da função anal, e a melhor qualidade de vida possível.

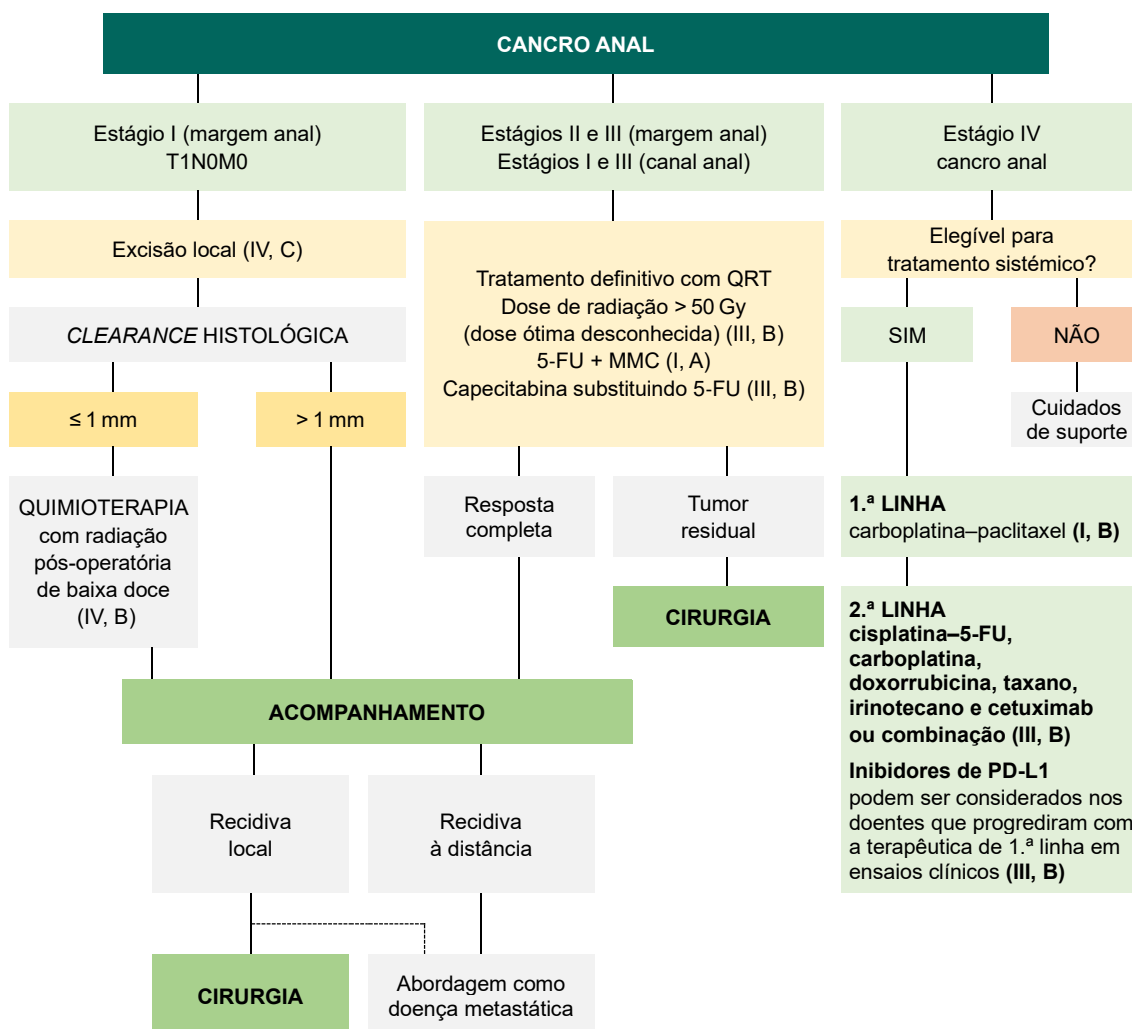
Todos os doentes com CA devem ser encaminhados e discutidos em reunião multidisciplinar, e a abordagem deve envolver diferentes especialidades, como oncologia médica, radioterapia, cirurgia, gastroenterologia, radiologia e anatomia patológica.

O tratamento do CA, predominantemente o carcinoma espinocelular, distingue-se substancialmente do tratamento do adenocarcinoma do reto inferior [10] que não será abordado neste documento.

4.1 Tratamento segundo estágio clínico

O estadiamento previamente realizado determina a abordagem terapêutica a ser realizada – figura 2.

Figura 2. Abordagem terapêutica consoante estadiamento de cancro anal.



Para tumores localizados e sem nódulos linfáticos palpáveis (estádios T1–T2 N0), a terapêutica de eleição é a quimiorradioterapia (QRT), por permitir taxas de cura elevadas (70–85 %) e preservar o esfíncter anal. Apenas em casos muito selecionados de tumores T1 superficial (< 1 cm, profundidade de invasão ≤ 3 mm e margens negativas) se poderá ponderar exérese local, seguida de vigilância apertada [10].

Em estádios mais avançados - tumores maiores (> 5 cm, T3–T4) ou com envolvimento de nódulos linfáticos (N+) a estratégia mantém-se na realização de QRT, mas com doses mais elevadas de radiação e *boost* adicional sobre a área do tumor com maior risco de recorrência. A cirurgia (amputação abdominoperineal) fica reservada para doença persistente ou recidiva após tratamento prévio com QRT.

Por fim, em doentes com metástases à distância (M1), o tratamento é QT sistémica e, em casos selecionados, terapias regionais sobre metástases hepáticas ou pulmonares isoladas [10].

4.2 Quimiorradioterapia: protocolos recomendados

A combinação de 5-fluorouracilo (FU) e mitomicina C (MMC) com RT externa é a estratégia *standard* há décadas, tendo-se mostrado superior à RT isolada. A RT faz-se idealmente por IMRT (RT de intensidade modulada), que permite moldar o feixe ao tumor e reduzir a dose nos tecidos saudáveis.

Os esquemas de QT mais utilizados, são:

- 1) **5-FU**: 1000 mg/m² nos dias 1-4 e 29-32 de RT ou 800 mg/m² em infusão contínua por 5 dias [10].
- 2) **MMC**: 12 mg/m² no dia 1 (dose máx. 20 mg) ou 10 mg/m² nos dias 1 e 29 [14, 15]
- 3) **Capecitabina** (substituto do 5-FU): 825 mg/m², 2x/dia, 5 dias por semana durante RT [16]

De salientar que atrasos ou reduções de dose associam-se a pior controlo local e sobrevida global.

Relativamente a RT, os campos de tratamento devem incluir sempre: canal anal, tumor primário, gânglios linfáticos pélvicos e inguinais.

Apesar da dose ótima ainda não se encontrar completamente estabelecida, as doses recomendadas, são:

- **Tumores localizados (T1–T2N0)**: 50–54 Gy [10, 17]
- **Tumores localmente avançados (T3–T4 ou N+)**: >50,4 Gy até 60 Gy [10, 17]

4.3 Cirurgia: indicações e técnicas

4.3.1. Colostomia

A colostomia prévia à QRT deve ser considerada em doentes com CA localmente avançado e dor anorretal, incontinência fecal (real ou antecipada) ou fístula retovaginal. Os doentes devem ser informados da forte probabilidade de a colostomia ser permanente.

4.3.2 Amputação abdominoperineal

Após QRT, apenas doentes com persistência tumoral confirmada (biópsia realizada, pelo menos, 26 semanas pós-RT) ou recidiva tumoral beneficiam de cirurgia com amputação abdominoperineal. Esta intervenção, que inclui ressecção do canal anal, reto distal e esfíncteres com colostomia permanente, permite taxas de controlo locorregional de 25–40 % a 5 anos. O sucesso depende de margens livres e avaliação ganglionar [10].

Podem ainda ser candidatos a tratamento cirúrgico doentes imunossuprimidos (ex: transplantados) com risco de não completar QRT, ou aquelas que recusem realizar QRT [10].

4.3.3 Excisão local

Até 5% dos CA são elegíveis para excisão local como tratamento definitivo. A maioria destes casos corresponde a tumores precoces da margem anal (estadiamento clínico cT1N0M0, tumores com < 1 cm, invasão ≤ 3 mm, extensão ≤ 7 mm, sem invasão linfovascular).

A margem anal é definida como a pele pigmentada que rodeia o orifício anal, com uma extensão lateral até cerca de 5 cm. O objetivo cirúrgico é obter uma margem histológica livre superior a 1 mm, sem lesar o esfíncter anal [18]. Para tal, é geralmente necessária uma margem macroscópica cirúrgica entre 0,5 e 1,0 cm.

O encerramento imediato da ferida cirúrgica está associado a elevado risco de deiscência, pelo que deve ser considerada a realização de um procedimento combinado com cirurgia plástica para reconstrução local.

Neste contexto a exérese local com margens negativas pode evitar QRT, mas exige vigilância apertada, e em caso de recidiva preconiza-se realização de QRT de resgate [10].

4.4 Seguimento e vigilância pós-tratamento

Não existem ensaios prospetivos que definam a estratégia ideal de vigilância pós-tratamento para o CA. Sabe-se, contudo, que a maioria das recorrências surge nos 2-3 primeiros anos, razão pela qual se adota vigilância mais intensiva durante este período, como forma de identificar precocemente os casos que necessitam de terapêutica cirúrgica de resgate [19].

A primeira avaliação clínica pós-tratamento deve ser realizada entre as 8 e as 12 semanas após o fim de todas as terapias. A realização precoce de ressonância magnética para avaliar resposta não traz benefício e não é recomendada [10].

Na tabela 3, encontram-se descritas as principais considerações a ter na avaliação de doentes com CA pós-QRT.

Tabela 3. Resumo das considerações na avaliação pós-QRT

Regressão Lenta Pós-QRT	- Resposta pode prolongar-se até 26 semanas após QRT. - Avaliação precoce (3 meses) não justifica cirurgia imediata – considerar regressão tardia.
Métodos de Avaliação	- Toque retal e exame físico - Biópsias entre 8–12 semanas pós-QRT não recomendadas – risco de interpretação errada. - RM pélvica e TC abdominopélvico - PET-CT: utilização limitada e o <i>timing</i> é controverso.
Definição de Resposta Completa	- Ausência de tumor visível e/ou ulceração. - Exame sob anestesia é útil em casos de dor persistente ou avaliação difícil.
Recidiva ou Persistência de Tumor	- Maioria das recidivas ocorre nos primeiros 24 meses após QRT. - Confirmação histológica obrigatória antes de qualquer cirurgia de resgate.

Após QRT completa com resposta clínica completa, a vigilância implica vários procedimentos, tal como abaixo descrito na tabela 4:

Tabela 4. Exames complementares de seguimento e vigilância pós- tratamento de CA.

Exame / Procedimento	Intervalo entre avaliações	Período de seguimento	Notas adicionais
Toque retal	Cada 3–6 meses Cada 6–12 meses	Primeiros 2 anos 3-5 anos	Essencial para avaliar resposta e detetar recidiva local.
Anuscopia	Cada 3–6 meses Cada 6–12 meses	Primeiros 2 anos 3-5 anos	Útil, mas pode ser mal tolerada após QRT.
Palpação dos gânglios inguinais	Cada 3–6 meses Cada 6–12 meses	Primeiros 2 anos 3-5 anos	Deve ser realizada em todas as consultas de seguimento.
TC toracoabdominopélvica / RM pélvica	Anual (aos 12, 24 e 36 meses)	3 anos	Após confirmação de regressão tumoral aos 3 e 6 meses.
RM / PET para lesões suspeitas	Sempre que clinicamente indicado	Conforme necessidade	Lesões suspeitas devem ser confirmadas histologicamente (biópsia).

A realização de exames imagiológicos de forma prolongada para além dos 3 anos não é recomendada, uma vez que menos de 1% das recidivas ocorrem após esse período, de acordo com os dados do estudo ACT II [10].

4.5 Tratamento das recidivas

4.5.1 Recidiva locorregional

Cerca de 20% dos doentes desenvolvem falência local após QRT. A cirurgia de resgate - amputação abdominoperineal - é viável apenas em alguns casos, com sobrevida a 5 anos de até 40% em séries mais recentes. Em doentes selecionados, protocolos de re-QRT (por exemplo, FU cisplatina + *boost* de RT) demonstraram respostas em cerca de 50%, mas acarretam risco elevado de toxicidade e colostomia tardia [20].

4.5.2 Doença metastática

Cerca de 10%-20% apresentam recidiva à distância, e cerca de 10% têm doença metastática de novo. Os gânglios para-aórticos e o fígado são os locais mais comuns de metástases; sendo o pulmão, osso, peritонеu e pele menos frequentemente afetados. O prognóstico da doença metastática é reservado, com uma taxa de sobrevivência relativa aos 5 anos de cerca de 30%.

No CA metastático, em doentes com bom estado geral, a QT sistémica de 1º linha baseia-se em paclitaxel + carboplatina (respondem ~ 60 %, sobrevida mediana ~ 20 meses) ou cisplatina + FU. Em 2º linha, imunoterapia com anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) alcança respostas de 10–25 % e algumas respostas duradouras. Sempre que possível, os doentes devem ser incluídos em ensaios clínicos com imunoterapia [20].

Tabela 5. Tratamentos de primeira e segunda linha para cancro anal metastático

Linha	Regime	Taxa de resposta	Sobrevida global
1. ^a	Carboplatina + paclitaxel	~ 60 %	~ 20 meses
2. ^a	Nivolumab / Pembrolizumab	10–25 %	Até > 12 meses

Em doentes jovens e com bom estado geral com metástases hepáticas isoladas, deve ser discutida a possibilidade de ressecção ou ablação hepática, uma vez que alguns deles podem atingir sobrevida prolongada.

5. COMPLICAÇÕES E QUALIDADE DE VIDA

O tratamento do CA é globalmente bem-sucedido, com taxas de sobrevida a 5 anos de 66%. A QRT permite a preservação esfinteriana na maioria dos casos, mas está associada a toxicidade significativa e a elevada morbilidade.

A gestão adequada das complicações, integração precoce de cuidados paliativos e monitorização da qualidade de vida são fundamentais numa abordagem centrada no doente [20]. Implica uma abordagem multidisciplinar, integrando oncologia, radioterapia, cirurgia, fisioterapia, nutrição, enfermagem especializada e cuidados paliativos.

Os ganhos em sobrevida são acompanhados de sintomas físicos e psicológicos a serem tratados, de forma a maximizar a qualidade de vida (QV) independentemente da trajetória da doença [20]. A avaliação sistemática da qualidade de vida deve ser um padrão de prática clínica.

5.1. Gestão de complicações do tratamento

A gestão precoce das complicações, em especial as de maior gravidade, nomeadamente as de grau 3 (grave ou clinicamente significativo) e 4 (risco de vida), segundo a terminologia CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [21], permite manter a adesão à terapêutica e reduzir a probabilidade de interrupções no tratamento.

5.1.1. Complicações agudas

As complicações agudas surgem durante ou nas semanas subsequentes à QRT.

- **Dermatológicas** (grau ≥ 3 em 49 a 76% dos doentes): Dermatite actínica perianal que se manifesta com eritema, ulceração e dor intensa. O tratamento inclui cuidados de higiene, hidratantes e anti-oxidantes (pomadas de óxido de zinco, ácido hialurónico ou aloe vera), analgesia local e sistémica e vigilância de infeções secundárias [22].
- **Gastrointestinais** (grau ≥ 3 em 33 a 45%): A mucosite e a diarreia são as mais frequentes. O tratamento inclui terapêutica antidiarreica (loperamida, racecadotril), suplementação hidroelectrolítica e suporte nutricional. A dieta deve ser adaptada para minimizar sintomas (baixa em fibras insolúveis, pobre em lactose) [23].

- **Génito-urinárias** (grau ≥ 3 em 3-4%): Cistite aguda com disúria e urgência miccional. Terapêutica consiste em hidroterapia, analgesia e vigilância de complicações infecciosas.
- **Hematológicas** (grau ≥ 3 até 50%): A mielossupressão, sobretudo neutropenia, requer avaliação seriada, ajuste posológico e eventualmente fatores de crescimento hematopoiético. O seu tratamento é fundamental para evitar infeções graves e adiamento no tratamento [22].

Técnicas mais recentes como a RT de intensidade modulada têm sido associadas a menor toxicidade aguda, com redução das taxas de incidência: hematológica (20 a 40%), dermatológica (10 a 40%), gastrointestinal (7 a 21%) e génito-urinária (0 a 7%) [24]. A maioria dos doentes refere desconforto anal que melhora após o fim do tratamento.

5.1.2. Complicações tardias

As sequelas tardias podem surgir meses a anos após o tratamento e têm impacto marcante na qualidade de vida. A toxicidade tardia da RT, sob a forma de úlceras anais, estenose e necrose, é dose dependente [25] e implica colostomia em 6 a 12% de doentes sem evidência de doença ativa.

- **Estenose anal e fibrose pélvica:** Causam obstipação refratária e dor, dificultando avaliação clínica. O tratamento consiste no uso regular de dilatadores e fisioterapia do pavimento pélvico. Nalguns casos é necessária cirurgia paliativa [22, 26, 27].
- **Incontinência fecal:** Resulta da neuropatia induzida pela radiação ou da fibrose esfíncteriana. A fisioterapia do pavimento pélvico, com *biofeedback* e treino muscular, combinada com terapêutica farmacológica (loperamida, fibras solúveis) podem melhorar o controlo [26, 27].
- **Disfunção sexual:** Atinge ambos os sexos e resulta de lesão neurovascular e da fibrose [22, 23]. **Nos homens:** A maioria refere disfunção erétil, perda de interesse e de energia [28]. Podem ser utilizados inibidores da fosfodiesterase tipo 5 como sildenafil, apesar de existirem poucos dados sobre a sua eficácia na disfunção erétil causada por QRT. **Nas mulheres:** A maioria refere dispareunia (em eventual relação com estenose vaginal), cansaço, diminuição da libido e/ou alterações emocionais que afetam a função sexual. Estes dados são consistentes com os efeitos tardios da RT noutras neoplasias pélvicas.

Abordagens proactivas incluem o uso precoce de dilatadores, hidratantes e lubrificantes. O uso de estrogénios tópicos (1 a 3x/semana) aplicado nos 6 meses após RT, na ausência de contra-indicações, pode reduzir a dispareunia e melhorar o calibre vaginal.

- **Dor pélvica crónica:** Exige abordagem combinada de analgésicos, neuromoduladores (gabapentina, duloxetine), fisioterapia e eventualmente cirurgia em casos refratários.
- **Síndrome de má absorção e alterações metabólicas:** Podem ocorrer devido à irradiação intestinal. A avaliação nutricional periódica e a suplementação adequada são fundamentais [26].

5.2. Cuidados paliativos

A integração precoce dos cuidados paliativos melhora a qualidade de vida dos doentes e da sua família. O seu objetivo é maximizar a qualidade de vida individual e minimizar o sofrimento do doente e da família, em especial nos casos de doença localmente avançada não passível de tratamento curativo, de recidiva ou metastização [20].

No contexto do CA os cuidados paliativos incluem: controlo eficaz da dor, seguindo a escalada terapêutica dos analgésicos, incluindo os opióides; gestão de sinais e sintomas específicos, como prurido anal, tenesmo, secreção fétida e incontinência; apoio psicológico com acompanhamento por equipas de psico-oncologia; planeamento antecipado de cuidados, com destaque para a discussão sobre ostomias paliativas quando indicadas, para controlo sintomático, preservação da dignidade e a melhoria global da qualidade de vida.

5.3. Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida (QV) deve ser monitorizada através da inclusão de questionários de qualidade de vida, não só em ensaios clínicos mas também na prática diária, refletindo uma abordagem orientada não apenas para a sobrevivência, mas também para o bem-estar global.

O questionário EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 avalia dimensões gerais da QV em oncologia (função física, emocional, social). O módulo específico EORTC QLQ-ANL27 foi recentemente validado para doentes com CA, permitindo avaliar sintomas locais, impacto na função anorretal, sexualidade e imagem corporal [29, 30].

Num estudo com 199 sobreviventes de CA tratados com QRT curativa, entre 2000 e 2007, 128 responderam a questionários sobre sintomas e qualidade de vida. Os mesmos questionários foram respondidos por um grupo de voluntários sem terapêutica prévia de cancro pélvico, com idade e sexo ajustado (n = 269) [26]. O tempo médio após diagnóstico foi de 66 meses. A QV global estava significativamente reduzida entre sobreviventes, com queixas de fadiga, dispneia, insónia e aumento da frequência de dejeções, dor anal, flatulência, incontinência fecal, impotência, dispareunia e perda de interesse sexual. Numa análise posterior dos mesmos doentes comparados com um grupo expandido de 1211 voluntários, 43% dos sobreviventes versus 5% dos voluntários referiram incontinência fecal e taxas de urgência defecatória de 64 versus 6% [27].

A aplicação regular destes questionários em consulta possibilita a deteção precoce de problemas funcionais e psicossociais, favorecendo a implementação de medidas de reabilitação personalizadas.

6. GRUPOS DE RISCO E RECOMENDAÇÕES PARA RASTREIO

No início de 2024 a *International Anal Neoplasia Society* (IANS) publicou as linhas de orientação para o rastreio do CA [31] que resultaram do consenso de um grupo de peritos, baseadas em evidências científicas e estudos epidemiológicos [32, 33]. A população a rastrear

foi identificada e estratificada de acordo com a respetiva incidência de CA, sendo considerada também a idade de início do mesmo (Tabela 6).

Tabela 6. População para rastreio do CA e idade de início

População a rastrear / Categoria de risco	Idade de início
Risco - Categoria A (incidência de CA > 17/100.000 habitantes)	
HSH e MT com VIH	> 35 anos
Homens (não HSH) e Mulheres com VIH	> 45 anos
HSH e MT sem VIH	> 45 anos
Mulheres com HSIL ou neoplasia vulva	até 1 ano após diagnóstico
Transplantados de órgão sólido	> 10 anos após transplante
Risco - Categoria B (incidência de CA < 17/100.000 habitantes)	
Mulheres com HSIL ou neoplasia colo útero ou vagina	> 45 anos *
Condilomas perianais (homens e mulheres)	> 45 anos *
Persistência HPV 16 colo útero (> 1ano)	> 45 anos *
Estados de imunossupressão (Ex: artrite reumatóide, Lúpus, doença <i>Crohn</i> , colite ulcerosa, sob imunossupressão sistémica)	> 45 anos *

* Decisão partilhada entre médico-paciente

HSH-Homens que têm sexo com homens; **MT**-Mulheres transgénero; **VIH**-Vírus de imunodeficiência humana; **HSIL**-Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau; **HPV**-Vírus do papiloma humano

O objetivo do rastreio do CA passa por detetar precocemente as HSIL, consideradas lesões precursoras do CA, para depois serem tratadas, evitando assim a progressão para CA invasivo.

A metodologia para detetar as HSIL não é consensual e inclui a citologia anal, teste HPV de alto risco (HPV-AR) que são aqueles que apresentam potencial oncogénico e anoscopia de alta resolução (AAR).

Os resultados da citologia anal seguem a terminologia baseada no sistema LAST (*lower Anogenital Squamous Terminology*) e pode ser:

- NLIM: Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade
- ASC-US: Células escamosas de significado indeterminado
- ASC-H: Células atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau
- LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
- HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

A citologia tem uma sensibilidade de cerca de 50 a 80% para detetar HSIL quando usada isoladamente e uma especificidade entre 30 e 60%.

O teste de HPV-AR isolado tem uma sensibilidade que ronda os 90% para detetar HSIL, mas uma especificidade reduzida (entre 20 e 40%) devido a elevada prevalência de HPV de alto risco nas populações que são rastreadas. A realização simultânea de citologia anal e teste de HPV-AR aumenta a sensibilidade de deteção de HSIL para 95% [31, 34].

AAAR é considerada o exame de referência para o diagnóstico das HSIL. Durante a AAR são identificadas as lesões suspeitas e realizadas biópsias para confirmar o diagnóstico de HSIL,

conseguindo um mapeamento completo do canal anal e região perianal. A AAR permite ainda orientar o tratamento ablativo das HSIL, após o seu diagnóstico.

A estratégia global de rastreio do CA vai depender da disponibilidade ou capacidade de realizar AAR.

Como método inicial de triagem para referenciar utentes para a realização de AAR podem ser seguidas várias estratégias sem, contudo, deixar de fazer uma avaliação perianal e anal completa e um toque retal pormenorizado:

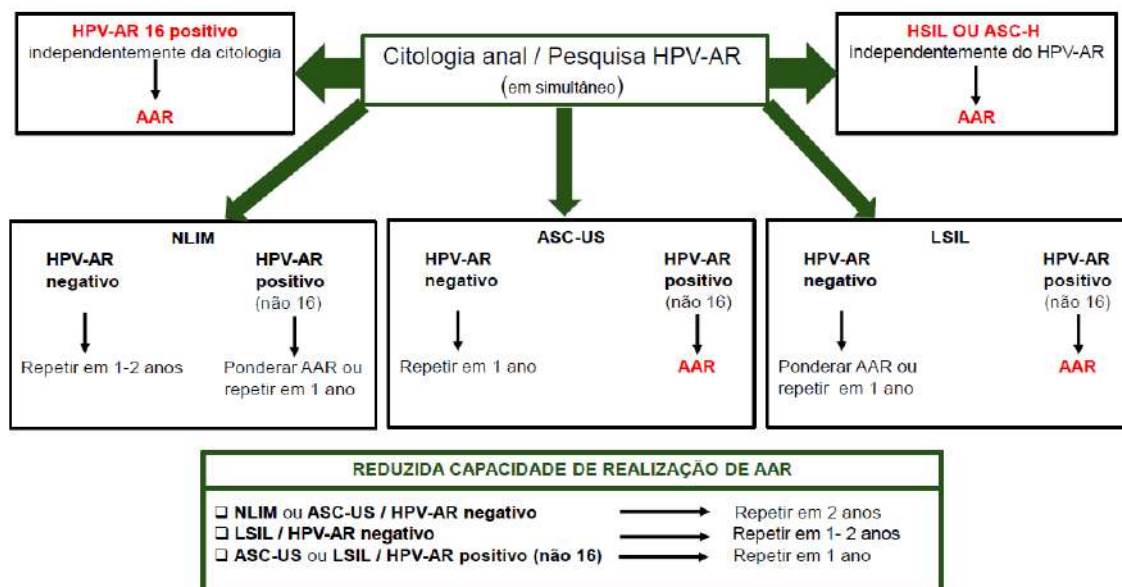
- Citologia anal isolada ou complementada com teste HPV-AR se citologia alterada;
- Teste de HPV-AR isolado ou complementado com citologia anal na presença de HPV-AR positivo;
- Citologia anal em simultâneo com pesquisa de HPV-AR.

Em regiões onde não existe de todo a possibilidade de efetuar AAR, não deve ser realizada a colheita de material para citologia anal e/ou tipagem HPV. Nesse caso, o rastreio do CA passa apenas pela realização de um exame proctológico completo que inclui avaliação da região perianal e canal anal, realização de um toque retal pormenorizado e anuscopia convencional com o objetivo de identificar o CA em estádios iniciais levando a intervenção precoce e tratamentos menos invasivos, reduzindo assim a sua morbilidade e mortalidade. A periodicidade do exame proctológico com toque retal deve ser anual nas populações consideradas de risco [35].

Em Portugal, o rastreio do CA ainda não está implementado no âmbito dos programas de rastreio como acontece com o cancro do cólon e reto, sendo apenas realizado um rastreio oportunístico aos doentes de risco encaminhados às consultas, motivado pela baixa capacidade de realização de AAR que atualmente se verifica no nosso país. A Figura 3 ilustra um esquema de rastreio do CA utilizando como teste inicial a citologia anal em simultâneo com a pesquisa de HPV-AR e seguimento posterior de acordo com os resultados obtidos e com a capacidade de realização de AAR.

Figura 3 – Protocolo de rastreio do cancro anal

NLIM: Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade; **ASC-US:** Células escamosas de significado indeterminado; **ASC-H:** Células atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau; **LSIL:** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; **HSIL:** Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau; **HPV-AR:** Vírus do papiloma humano de alto risco



7. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

O CA nomeadamente o carcinoma espinocelular, embora raro, tem vindo a apresentar uma incidência crescente nas últimas duas décadas, em populações específicas, sobretudo em associação à infeção persistente pelo HPV, assumindo uma relevância progressiva no âmbito da saúde pública.

As perspetivas futuras relativamente ao CA são encorajadoras com progressos relevantes ao nível da prevenção e da terapêutica.

A prevenção do CA constitui a estratégia fundamental para controlo da doença, ao reduzir a sua incidência e consequentemente, o impacto na carga global, na morbilidade e mortalidade específica e das complicações relacionadas com os tratamentos. A vacinação contra o HPV e o rastreio das lesões precursoras dirigido às populações de risco emergem como pontos chave para conseguir esse objetivo.

O exame proctológico incluindo um toque retal pormenorizado ocupa um papel fundamental no diagnóstico precoce, sobretudo em regiões onde não exista capacidade de acesso a AAR.

Os avanços terapêuticos sobretudo a nível da imunoterapia (anti-PD-1/PD-L1) têm-se mostrado úteis no tratamento de casos avançados ou metastáticos.

No imediato, os principais desafios relacionados com o CA passam por:

- Expandir a vacinação e garantir equidade no acesso, especialmente em grupos de maior risco;

- Definir e implementar protocolos de rastreio dirigidos às populações de risco sendo adaptados aos recursos locais;
- Investir na formação dos profissionais de saúde, nas técnicas de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do CA;
- Integrar a imunoterapia nos protocolos *standard* de tratamento do CA.

No âmbito da investigação, encontram-se em curso vários estudos com potencial para modificar a abordagem do CA:

- Ensaios de dose única da vacina HPV na prevenção primária, para confirmar eficácia a longo prazo;
- O desenvolvimento de marcadores moleculares para aumentar a precisão diagnóstica das lesões intraepiteliais escamosas anais que evoluem para CA;
- Ensaios para avaliar o papel das vacinas terapêuticas (contra as proteínas E6/E7 do HPV) isoladas ou em combinação com a terapêutica imunomoduladora no tratamento do CA.

8. REFERÊNCIAS

1. Yao, J.-N., et al., *Human papillomavirus related anal squamous cell carcinoma survival: a systematic review and meta-analysis*. Translational cancer research, 2017. **6**(3).
2. Van der Zee, R., et al., *The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups*. Neth J Med, 2013. **71**(8): p. 401-11.
3. Eng, C., C. Messick, and R. Glynne-Jones, *The management and prevention of anal squamous cell carcinoma*. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2019. **39**: p. 216-225.
4. Lin, C., S. Franceschi, and G.M. Clifford, *Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases, 2018. **18**(2): p. 198-206.
5. Machalek, D.A., et al., *Prevalence and risk factors associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions (HSIL)-AIN2 and HSIL-AIN3 in homosexual men*. Papillomavirus Research, 2016. **2**: p. 97-105.
6. Barroso, L.F., *The natural history of anal dysplasia: unwrapping the riddle to find an enigma*. 2020, Oxford University Press US. p. 7-8.
7. Albuquerque, A., et al., *Anal cancer and precancerous lesions: a call for improvement*. The lancet Gastroenterology & hepatology, 2021. **6**(4): p. 327-334.
8. Palefsky, J.M., et al., *Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer*. New England journal of medicine, 2022. **386**(24): p. 2273-2282.
9. Ciombor, K.K., R.D. Ernst, and G. Brown, *Diagnosis and diagnostic imaging of anal canal cancer*. Surgical oncology clinics of North America, 2017. **26**(1): p. 45.
10. Rao, S., et al., *Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* ☆. Annals of Oncology, 2021. **32**(9): p. 1087-1100.
11. Janczewski, L.M., et al., *Survival outcomes used to generate version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for anal cancer*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023. **73**(5): p. 516-523.

12. Davis, B.R., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids*. Diseases of the Colon & Rectum, 2018. **61**(3): p. 284-292.
13. Durot, C., et al., *Cancer of the anal canal: diagnosis, staging and follow-up with MRI*. Korean journal of radiology, 2017. **18**(6): p. 946-956.
14. James, R.D., 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, 2x2 factorial trial*. The lancet oncology, 2013. **14**(6): p. 516-524.
15. Ajani, J.A., et al., *Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial*. Jama, 2008. **299**(16): p. 1914-1921.
16. Glynne-Jones, R., et al., *EXTRA—a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2008. **72**(1): p. 119-126.
17. Ng, M., et al., *Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2012. **83**(5): p. 1455-1462.
18. Gilbert, A., et al., *Standard versus reduced-dose chemoradiotherapy in anal cancer (PLATO-ACT4): short-term results of a phase 2 randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2025. **26**(6): p. 707-718.
19. Frazer, M.L., et al., *Determining optimal follow-up for patients with anal cancer following chemoradiation*. American Journal of Clinical Oncology, 2020. **43**(5): p. 319-324.
20. Karlekar, M., K. Almhanna, and D. Guyer, *Palliative care in colorectal and anal malignancies from diagnosis to death*. Annals of Palliative Medicine, 2023. **12**(6): p. 1382395-1381395.
21. Freitas-Martinez, A., et al., *Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies*. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021. **112**(1): p. 90-92.
22. Benson, A.B., et al., *NCCN Guidelines® insights: rectal Cancer, Version 3.2024: featured updates to the NCCN guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2024. **22**(6): p. 366-375.
23. Ghosn, M., et al., *Anal cancer treatment: current status and future perspectives*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(8): p. 2294-302.
24. Han, K., et al., *Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2014. **90**(3): p. 587-594.
25. Allal, A.S., et al., *Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1997. **39**(5): p. 1099-1105.
26. Bentzen, A.G., et al., *Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors*. Acta Oncologica, 2013. **52**(4): p. 736-744.
27. Bentzen, A.G., et al., *Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort*. Radiotherapy and oncology, 2013. **108**(1): p. 55-60.
28. Allal, A., et al., *Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy*. British journal of cancer, 1999. **80**(10): p. 1588-1594.
29. Goel, R., et al., *Royal College of General Practitioners, London, UK*. 2025.
30. Sodergren, S., et al., *International validation of the EORTC QLQ-ANL27, a field study to test the anal cancer-specific health-related quality of life questionnaire*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2022.
31. Stier, E.A., et al., *International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening*. International Journal of Cancer, 2024. **154**(10): p. 1694-1702.

32. Clifford, G.M., et al., *A meta - analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale*. International journal of cancer, 2021. **148**(1): p. 38-47.
33. Deshmukh, A.A., et al., *Human papillomavirus-associated anal cancer incidence and burden among US men, according to sexual orientation, human immunodeficiency virus status, and age*. Clinical Infectious Diseases, 2023. **77**(3): p. 419-424.
34. Natale, A., et al., *Screening of anal HPV precancerous lesions: a review after last recommendations*. Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**(17): p. 5246.
35. Hillman, R.J., et al., *International Anal Neoplasia Society guidelines for the practice of digital anal rectal examination*. Journal of lower genital tract disease, 2019. **23**(2): p. 138-146.