Suilane Coelho Ribeiro Oliveira

Estudo de fase II de substituição do 5-FU por
capecitabina no esquema de quimio-radioterapia
em pacientes com carcinoma de células escamosas
do canal anal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Suilane Coelho Ribeiro

Estudo de fase II de substituição do 5-FU por capecitabina no esquema de quimio-radioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal/ Suilane Coelho Ribeiro Oliveira. -- São Paulo, 2014

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Programa de Oncologia.

Orientador: Paulo Marcelo Gehm Hoff

Descritores: 1. Carcinoma de células escamosas 2. Neoplasias do ânus/radioterapia 3. Neoplasias do ânus/quimioterapia 4. Capecitabina 5. Mitomicina 6. Fluorouracil 7. Análise de sobrevida 8. Toxicidade

USP/FM/DBD-280/14

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	iii
Lista de Quadro.....	iii
Lista de Tabelas.....	iv
Lista de Símbolos.....	v
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
 1. INTRODUÇÃO	 01
1.1 Agentes farmacológicos do estudo.....	04
 2. OBJETIVOS	 06
2.1 Objetivo primário.....	06
2.2 Objetivos secundários.....	06
 3. MÉTODOS	 07
3.1 Desenho.....	07
3.2 Desfechos.....	07
3.3 Critérios de seleção do paciente.....	08
3.4 Plano de tratamento.....	10
3.5 Regimes terapêuticos, toxicidade esperada, modificações de dose.	11
3.5.1 Administração do medicamento.....	11
3.5.2 Duração do tratamento.....	14
3.5.3 Terapia concomitante.....	14
3.5.4 Avaliação clínica, testes laboratoriais, acompanhamento.....	15
3.6 Avaliação da taxa de resposta.....	18
3.7 Avaliação de toxicidade.....	21
3.8 Análise estatística e tamanho da amostra.....	22
3.9 Formas e procedimentos para coleta de dados.....	22

3.10 Relato de eventos adversos.....	22
3.10.1 Definições.....	22
3.10.2 Procedimento de relato.....	24
3.11 Considerações éticas.....	25
3.12 Proteção do paciente.....	26
3.13 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	26
3.14 Financiamento e patrocínio do estudo.....	27
 4. RESULTADOS.....	 28
4.1 Características dos pacientes.....	28
4.2 Controle loco-regional.....	30
4.3 Toxicidade.....	31
4.4 Interrupção da capecitabina e radioterapia.....	32
 5. DISCUSSÃO.....	 36
 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 44
 7. ANEXOS.....	 45
 8. REFERÊNCIAS.....	 52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química da capecitabina.....	05
Figura 2.	Esquema do tratamento.....	11
Figura 3.	Fluxograma mostrando o desfecho dos 51 pacientes incluídos no estudo.....	29
Figura 4.	Sobrevida livre de progressão.....	30

LISTA DE QUADRO

Quadro 1.	Resumo do protocolo.....	17
------------------	--------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Níveis de dose disponíveis para capecitabina.....	12
Tabela 2.	Modificações de dose para toxicidades associadas à capecitabina	13
Tabela 3.	Avaliação de resposta	21
Tabela 4.	Pacientes e características	33
Tabela 5.	Avaliação de resposta entre os pacientes avaliados.....	33
Tabela 6.	Toxicidades segundo o CTCaev4.0.....	34
Tabela 7.	Interrupção da administração de capecitabina	35
Tabela 8.	Resultados comparativos dos estudos de câncer anal-características dos pacientes.....	42
Tabela 9.	Resultados comparativos dos estudos de câncer anal-taxa de resposta e colostomia.....	43

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
dl	Decilitro
g	Grama
Gy	Gray
L	Litro
ml	Mililitro
m²	metro quadrado
mg	Miligrama
min	Minuto
%	Porcentagem
VO	via oral
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
CEC	carcinoma de células escamosas
CTCaev4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0
DNA	ácido desoxirribonucleico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HPV	papilomavírus humano
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	União Internacional contra o Câncer
UKCCR	United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research

RESUMO

OLIVEIRA, S.C.R. Estudo de fase II de substituição do 5-FU por capecitabina no esquema de quimio-radioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal. (tese) São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.

Introdução: O carcinoma de células escamosas (CEC) do canal anal é uma neoplasia pouco frequente, correspondendo a 1-5% dos tumores intestinais. Entretanto, o risco de CEC do canal anal vem crescendo. O tratamento padrão do CEC de canal anal nos estádios II-III consiste em 5-fluorouracil infusional associado a mitomicina-C e radioterapia, desde 1974. Estudos clínicos com o objetivo de identificar novos esquemas terapêuticos mais convenientes para câncer do canal anal devem continuar. **Métodos:** Pacientes com CEC de canal anal T2-4N0M0 ou T (qualquer) N1-3M0, com bom *performance* clínico, função renal e hematológica normais foram tratados com capecitabina 825 mg/m² 12/12 horas durante a radioterapia associada a dose única de mitomicina-C 15 mg/m² no Dia 1. O objetivo primário do estudo foi determinar a taxa de controle local em 6 meses da associação de capecitabina, mitomicina-C e radioterapia em pacientes com câncer do canal anal. Os objetivos secundários foram determinar a taxa de toxicidade aguda graus 3-4, conforme os critérios da CTCaev4.0, taxa de resposta completa 6 semanas após término da quimio-radioterapia, sobrevida global e livre de progressão e taxa de colostomia em 1 ano. O tamanho da amostra foi calculado usando a ferramenta “estágio único de Fleming”. Considerando 85% de eventos esperados (taxa de controle local em 6 meses), 1 desvio padrão e 5% de erro alfa, o tamanho ideal da amostra foi de 51 pacientes. **Resultados:** De novembro/2010 a fevereiro/2014, 51 pacientes foram incluídos, sendo avaliados 43 pacientes. Dezesete pacientes (39,5%) tinham estágio II, 11 (25,6%) estágio IIIA e 15 (34,9%) estágio IIIB. O seguimento mediano foi de 23,1 meses. Entre os pacientes que foram avaliados em 6 meses, 3 (7%) apresentaram resposta clínica parcial, 37 (86%) tiveram resposta clínica completa e 3 (7%) apresentaram progressão de doença. O controle loco-regional em 6 meses foi de 86%. Em relação às toxicidades graus 3-4, observaram-se diarreia grau 3, em 4,6% dos pacientes, radiodermite grau 3, em 23,2%, vômitos grau 3, em 2,3%, plaquetopenia graus 3-4, em 6,9%, leucopenia grau 3, em 6,9%, e linfopenia grau 3, em 11,6%. Um paciente HIV positivo (2,3%) apresentou choque séptico grau 4, pneumonia grau 4, meningoencefalite herpética grau 4 e síndrome de ativação macrofágica grau 4. A taxa de colostomia foi de 18,6%. **Conclusão:** Capecitabina e mitomicina-C são um tratamento bem tolerado em pacientes com carcinoma de canal anal, com controle loco-regional em 6 meses em 86% dos pacientes. **Palavras-chave:** carcinoma de células escamosas, câncer anal, capecitabina, radioterapia, mitomicina-c.

ABSTRACT

OLIVEIRA, S.C.R. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.

Background: Squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal is an uncommon malignancy accounting for 1-5% of intestinal tumors; however, its incidence has been increasing. Treatment for stage II and III anal canal SCC is infusional 5-fluorouracil associated with mitomycin and radiotherapy, since 1974. More convenient treatments for patients are needed. **Methods:** Patients with SCC of anal cancer T2-4N0M0 or T (any) N1-3M0, with good performance status, normal blood, and renal function were treated with capecitabine 825 mg/m² bid during radiotherapy associated with a single dose of mitomycin 15 mg/m² on day 1. Primary objective was local control rate at 6 months determined by clinical examination and radiological assessment. Sample size was calculated using Fleming single stage design. **Results:** From november/2010 to february/2014 51 patients were initially included, however 43 patients were assessed. Seventeen patients (39.5%) were stage II, 11 patients (25.6%) stage IIIA, and 15 patients (34.9%) stage IIIB. Four patients (9.3%) were HIV-positive, while 39 (90.7%) were HIV-negative. Median follow-up was 23.1 months. Among patients who finished the treatment and were reevaluated at 6 months 3 patients (7%) presented partial response, 37 patients (86%) had complete response, and 3 patients developed progression of the disease (7%). Regarding grade 3-4 toxicities, 10 patients (23.2%) had grade 3 radiodermatitis, 3 patients (6.9%) had grade 3-4 thrombocytopenia, 5 (11.6%) had grade 3 lymphopenia, 1 patient (2.3%) had grade 3 vomiting, 2 patients (4.6%) had grade 3 diarrhea and 3 patients (6.9%) had grade 3 leukopenia. One HIV+ patient had septic shock, pneumonia, herpetic encephalitis and macrophage activation syndrome. Colostomy rate was 18.6%. **Conclusions:** Capecitabine and mitomycin with radiotherapy seem to be a safe treatment for SCC of the anal cancer, with a complete response rate in 6 months of 86%.

Key-words: squamous cell carcinoma, anus neoplasms/drug therapy, anus neoplasms/radiotherapy, mitomycin, capecitabine.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CEC) do canal anal é uma neoplasia pouco frequente, correspondendo a 1-5% dos tumores intestinais. Entretanto, o risco de CEC do canal anal vem crescendo recentemente.¹ Dentre os principais fatores de risco para esta doença, estão infecção por genótipos de alto risco do papilomavírus humano (HPV), tabagismo, imunossupressão após transplante de órgãos sólidos, baixa contagem de CD4 e infecção pelo HIV.

Vários estudos epidemiológicos avaliaram a associação entre infecção pelo HPV e câncer do canal anal. A infecção transmitida sexualmente do HPV de alto risco promove o surgimento de neoplasia intraepitelial anal, que pode progredir para lesão de baixo grau, em seguida para alto grau e, por fim, para neoplasia invasiva. Atualmente, os mecanismos moleculares envolvidos na gênese do CEC do canal anal são pouco compreendidos e as vias de sinalização envolvidas permanecem desconhecidas. A alteração genética mais comumente encontrada no câncer é a mutação no gene supressor tumoral TP53. Acúmulo nuclear da proteína TP53 foi evidenciado em até 37-71% dos tumores anais. Amplificação da via PIK3CA e ativação do AKT parecem ser uma via importante na tumorigênese do CEC de canal anal, sendo que a oncoproteína E7 do HPV parece ativar esta via.² O *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico nesta neoplasia ainda é pouco conhecido.

A progressão de uma neoplasia intraepitelial grau 3 para neoplasia invasiva é incomum em imunocompetentes, porém é mais frequente em pacientes imunossuprimidos, especialmente HIV positivo, com baixa contagem de CD4 e infecção por HPV. Os tumores associados ao HPV usualmente apresentam p53 selvagem, justificando a boa resposta destes tumores ao tratamento concomitante da radioterapia e quimioterapia.

A região anal se divide em canal anal e margem anal. Anatomicamente, o canal anal se estende do reto até a pele perianal, com comprimento de cerca de 2,5 a 4 cm. Situa-se desde a linha pectínea até o ânus. Existem três tipos diferentes de epitélio nesta região: glandular, transicional e escamoso não queratinizado. A parte superior do canal é revestida por uma mucosa semelhante ao reto, sendo que a parte inferior é revestida por epitélio semelhante a pele da região perianal. Entre estas regiões identificam-se as colunas anais, as quais reúnem-se, por uma prega da mucosa, às válvulas anais. A linha pectínea, importante ponto anatômico, é formada pelas válvulas anais e as bases das colunas anais. Logo abaixo da linha pectínea, o epitélio escamoso une-se ao epitélio transicional, com uma extensão proximal média de 0,5-1cm. A região inferior estende-se da linha pectínea até a margem anal, sendo revestida por epitélio escamoso. Distalmente, a mucosa escamosa se mistura com a pele perianal. Esta junção mucocutânea é nomeada margem anal. Desta forma, existem dois tipos de tumores nesta região. Os tumores que se originam na mucosa são denominados câncer do canal anal, enquanto aqueles que se originam na pele ou distal a junção mucocutânea são denominados câncer da margem anal. Algumas vezes, na prática, é difícil diferenciar os tumores da margem anal daqueles do canal anal. O acometimento linfonodal é descrito em 30-40% dos casos. A drenagem linfonodal proximal vai para os linfonodos perirretais ao longo da artéria mesentérica inferior. Abaixo da linha denteada, a drenagem linfonodal vai para os linfonodos pudendos internos e para os íliacos internos. A pele perianal drena para os linfonodos inguinais, femoral e íliacos externos. Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam carcinoma de células escamosas do canal anal.

A histologia mais frequente de tumor que acomete a região anal é o carcinoma de células escamosas (CEC), embora outras histologias possam ser encontradas, como adenocarcinoma, melanoma, linfoma e tumores neuroendócrino. Atualmente, não se utiliza mais a subclassificação do CEC em

tipo basaloide, transicional e cloacogênico, pois não há evidência de diferença no tratamento entre os diferentes subtipos. Alguns autores relatam maior taxa de metástase a distância no subtipo basaloide. A biologia e o prognóstico entre os tumores do canal anal queratinizante e não-queratinizante são semelhantes.³

Os principais fatores prognósticos em câncer de canal anal, segundo dados do EORTC, foram ulceração de pele, acometimento linfonodal e sexo masculino. O estudo do RTOG 98-11 também confirmou o acometimento linfonodal e o sexo masculino como fatores de mau prognóstico. Além disso, tumores com diâmetro acima de 5cm estiveram associados à pior sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos.^{4,5}

O tratamento padrão do câncer do canal anal estádios II-III é multimodal e consiste em quimioterapia e radioterapia combinadas. O tratamento combinado envolve 5-fluorouracil infusional associado a mitomicina. Este esquema, utilizado atualmente, foi proposto por Nigro em 1974; desde então, nenhum outro tratamento efetivo foi desenvolvido⁶. Estudos conduzidos pelo United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) e pela European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) mostraram maior taxa de controle local e sobrevida livre de colostomia em pacientes submetidos a tratamento combinado, quando comparado a radioterapia isolada.^{4,7} Estudos clínicos, com o objetivo de identificar novos esquemas terapêuticos no câncer do canal anal, devem continuar.

No câncer colorretal, observou-se equivalência entre o 5-fluorouracil e a capecitabina no tratamento adjuvante e na doença metastática.^{8,9,10} Estudos de fase II em câncer de reto localmente avançado mostraram que a associação de capecitabina à radioterapia é uma alternativa de tratamento com perfil de toxicidade aceitável. Além disso, a administração da droga por via oral oferece maior comodidade ao paciente e redução de custos, haja visto que a infusão contínua de 5-fluorouracil demanda instalação de cateteres centrais e/ou internação hospitalar.

1.1 Agentes farmacológicos do estudo

Capecitabina

A capecitabina é uma fluoropirimidina oral (**Figura 1**). A droga foi aprovada inicialmente em 1998 para tratamento de resgate em pacientes com câncer de mama resistentes a taxanos e a antracíclicos. A capecitabina é ativa em diversos tipos de tumores sólidos, incluindo câncer de pâncreas, cabeça e pescoço, colon e reto.

Ao contrário do 5-fluorouracil, a capecitabina é rapidamente absorvida na mucosa intestinal em sua forma inativa, com biodisponibilidade oral de quase 80%. Ativação enzimática da droga ocorre em 3 etapas sucessivas. No fígado, ela é hidrolizada pela carboxilesterase hepática em 5'-deoxi-5-fluorocitidina, que é convertida em 5'-deoxi-5-fluoruridina. A etapa final consiste na conversão de 5'-deoxi-5-fluoruridina em 5-fluoruracil pela enzima timidina fosforilase, cuja concentração tumoral é superior aos níveis nos tecidos normais. Após a ingestão oral, o pico no nível sérico é alcançado em uma hora e meia. Na célula tumoral, ocorre a metabolização de 5-FU para monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) e trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estes metabólitos promovem dano à célula através de dois mecanismos diferentes. Inicialmente, FdUMP e o cofator folato N5-10-metileno-tetraidrofolato ligam-se à timidilato sintetase (TS) para formar um complexo ternário covalente. Esta ligação inibe a formação de timidilato a partir do uracil. O timidilato é o precursor do trifosfato de timidina, que é imprescindível para a síntese de DNA, de forma que a deficiência deste composto pode inibir a divisão celular. Além disso, as enzimas nucleares de transcrição podem incorporar FUTP, no lugar do trifosfato de uridina (UTP), durante a síntese de RNA, interferindo no processamento do RNA e na síntese proteica. A capecitabina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins, devendo-se ter cautela com o seu uso em pacientes com alteração da função renal.

Figura 1. Estrutura química da capecitabina

Mitomicina

A mitomicina é um antibiótico extraído do *Streptomyces caespitosus* ou do *Streptomyces lavendulae*. A via de administração principal é endovenosa, sendo descrita atividade antitumoral em neoplasias do trato gastrointestinal, do canal anal e do câncer de mama. Pode causar toxicidade hematológica tardia, sendo administrada a cada 6 semanas. Dano renal e fibrose pulmonar podem ocorrer após seu uso. A droga atua através da geração de radicais de oxigênio, da alquilação do DNA e da produção de pontes de DNA entre as fitas, causando inibição da síntese de DNA.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo primário do estudo foi determinar a taxa de controle local em 6 meses da associação de capecitabina, mitomicina C e radioterapia em pacientes com câncer do canal anal. O controle local foi definido como ausência de doença durante avaliação radiológica (tomografia e/ou ressonância) e exame físico 6 meses após o tratamento com radioterapia e quimioterapia.

2.2 Objetivos secundários

Objetivos secundários incluíram:

- Determinar a taxa de toxicidade aguda graus 3-4, conforme os critérios da CTCaev4.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*).
- Taxa de resposta completa 6 semanas após término da quimio-radioterapia.
- Sobrevida global e livre de progressão.
- Taxa de colostomia em 1 ano.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Desenho

Trata-se de estudo de fase II, de braço único, aberto da combinação de capecitabina e mitomicina combinado à radioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas de canal anal. Pacientes elegíveis foram recrutados dos ambulatórios de Tumores Gastrointestinais do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), no período de novembro/2010 a fevereiro/2014.

3.2 Desfechos

O desfecho primário foi taxa de controle local após 6 meses do término da radioterapia e da quimioterapia, definida pela taxa de controle radiológico e clínico da neoplasia (TCN). A TCN foi constituída pela somatória de (1) resposta parcial ou completa pelos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), através dos exames de imagem, e (2) avaliação clínica pelo médico do paciente. A avaliação de resposta objetiva foi realizada através de exames de tomografia computadorizada e/ou ressonância de abdome/pelve após 6 semanas e 6 meses após o término do tratamento. A avaliação clínica do paciente ocorreu semanalmente, durante a radioterapia, e levou em consideração o peso do paciente, o ECOG e o exame físico.

Os desfechos secundários são a taxa de toxicidade aguda graus 3-4, conforme os critérios da CTCaev4.0; a taxa de resposta completa 6 semanas após término da quimioterapia e da radioterapia; a sobrevida global; a sobrevida livre de progressão; e a taxa de colostomia em 1 ano. A avaliação de toxicidade foi feita através do CTCaev4.0, no início do tratamento e semanalmente durante a radioterapia ou mais frequentemente, caso houvesse indicação clínica. Esta avaliação incluiu exame físico e laboratorial, como hemograma completo, provas de função hepática e função renal.

Tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de progressão foram definidas pela diferença entre a data do evento (progressão/morte e morte, respectivamente) e a data da primeira dose de tratamento. Perda de seguimento foi considerada censura na análise dos eventos.

O índice de desempenho (*performance status* - PS) foi classificado de acordo com os critérios ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), variando de 0 a 5.

3.3 Critérios de seleção do paciente

Os seguintes critérios de elegibilidade foram designados para selecionar pacientes considerados adequados para o tratamento neste protocolo. Todas as condições médicas relevantes e condições não médicas foram levadas em consideração ao se decidir se este protocolo era adequado para um paciente em particular.

Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas do canal anal invasivo, T2-4N0M0, T (qualquer) N1-3M0.
- Idade ≥ 18 anos.
- ECOG 0-2.
- Função medular adequada, incluindo neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; hemoglobina $\geq 10g/dl$.
- Aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase $< 3 \times$ limite superior da normalidade.
- Creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ limite superior da normalidade e *clearance* estimado de creatinina (Cockcroft- Gault) ≥ 50 ml/min.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado, indicando que o paciente (ou representante legal) foi informado e compreendeu todos os aspectos pertinentes do estudo antes da inclusão.

Critérios de exclusão

- Procedimentos cirúrgicos de grande porte a menos de 4 semanas do início do tratamento.
- História de doença grave clínica ou psiquiátrica.
- Tratamento prévio de carcinoma de canal anal ou outras neoplasias.
- Mulheres grávidas ou lactantes.
- Angina instável ou infarto miocárdico prévio a menos de 6 meses.
- Co-administração de anticoagulantes orais.
- Pacientes HIV positivo com $CD4 \leq 200$ células/mm³.
- Radioterapia pélvica prévia.

3.4 Plano de tratamento

O esquema quimioterápico consistiu em capecitabina $825\text{mg}/\text{m}^2$ 12/12h durante os dias 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33 e 36-40 da radioterapia associado à dose única (em bolus) de mitomicina $c\ 15\text{mg}/\text{m}^2$ no dia 1 (**Figura 2**). Foi planejada redução de dose da capecitabina em caso de toxicidade $\geq$ grau 3, conforme critérios do CTC. A dose planejada de radioterapia foi de 50,4-54 Gy em 28 a 30 frações durante 5-6 semanas. Os campos de tratamento abrangiam a lesão e toda drenagem linfonodal de risco, no caso, os linfonodos ilíacos externos e internos, pré-sacrais, perirretais e inguinais. A dose recomendada era de 45 Gy em drenagem eletiva. Reforço de dose com mais de 9Gy na lesão e em linfonodos comprometidos. O fracionamento era contínuo, 5x/semana com 1,8-2 Gy diários. O planejamento foi baseado em tomografia computadorizada. Os pacientes foram tratados em equipamentos com energia maior ou igual a 6MV de fótons.

No *screening* e durante o tratamento, os pacientes realizaram avaliação clínica, registro de toxicidades e exames laboratoriais, como hemograma e bioquímica. O estadiamento inicial foi realizado de acordo com o sistema de estadiamento da União Internacional contra o Câncer (UICC). Avaliação quanto à presença de metástase a distância foi feita com tomografia de tórax e tomografias e/ou ressonâncias de abdome e pelve.

A avaliação de resposta ao tratamento foi realizada através de exames clínico e radiológico após 6 semanas do término da radioterapia. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios RECIST. Caso houvesse progressão ou persistência de doença, o paciente seria candidato a resgate cirúrgico. O estudo foi realizado de acordo com as normas da Conferência Internacional de Harmonização em Boas Práticas Clínicas e após aprovação do Comitê de Ética. Consentimento informado foi aplicado a todos os pacientes antes da inclusão no estudo.

Figura 2. Esquema do tratamento

3.5 Regimes terapêuticos, toxicidade esperada, modificações de dose

3.5.1 Administração do medicamento

A administração foi realizada em pacientes ambulatoriais. A capecitabina foi administrada nos dias da radioterapia. A dose era administrada 2 vezes ao dia (30 minutos após as refeições). O investigador do estudo podia suspender e/ou reduzir a dose, de modo a garantir a segurança do paciente, conforme descrito na seção “Ajuste de dose”.

Ajustes de dose

Permitiu-se a redução de dose no paciente por 1 nível de dose, dependendo do tipo e da gravidade da toxicidade encontrada, contanto que os critérios para descontinuação do paciente do tratamento em estudo não tivessem sido atendidos. Em qualquer toxicidade hematológica ou não hematológica, que necessitasse interrupção por período ≥ 3 semanas, a capecitabina deveria ser descontinuada.

A **Tabela 1** descreve os níveis de dose disponíveis para a capecitabina.

Tabela 1. Níveis de dose disponíveis para capecitabina

Nível de Dose	Dose e Esquema	Forma de administração
0 (nível de dose inicial)	825mg/m ² VO 2x/dia durante RDT	VO
- 1	Retirar 1 comprimido de 500mg em relação a dose total diária	VO
-2	Retirar 2 comprimidos de 500mg em relação a dose total diária nos dias da RDT	VO

Pacientes que apresentaram toxicidade grau 3, relacionado à capecitabina, tais como mielossupressão, reações de hipersensibilidade, síndrome mão-pé ou diarreia, tiveram a medicação suspensa até resolução do quadro para grau 1 ou menos; após, reiniciaram a quimioterapia com dose plena. Pacientes que apresentaram toxicidade grau 4 tiveram a medicação suspensa até resolução do quadro para grau 1 ou menos e, após, foi reiniciada a quimioterapia com a dose prevista na **Tabela 1**. Caso o paciente voltasse a apresentar toxicidade graus 3-4, recebendo a capecitabina com redução de dose para nível -2, a mesma seria definitivamente suspensa e

o paciente seguiria tratamento apenas com radioterapia exclusiva.

As doses foram reduzidas conforme eventos hematológicos e outros eventos adversos. Os ajustes de dose foram feitos de acordo com o sistema que mostra o maior grau de toxicidade. Os eventos adversos foram classificados utilizando os critérios NCI CTCAE versão 4.0.

Tabela 2. Modificações de dose para toxicidades associadas a capecitabina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<i>Não hematológica</i>	Permanece o mesmo nível de dose	Permanece o mesmo nível de dose. A dose pode ser suspensa até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado ao basal, a critério do investigador. Após recuperação, retoma-se o tratamento no mesmo nível de dose.	Suspende-se a dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado ao basal; então, retoma-se o tratamento no mesmo nível de dose ou se reduz a dose em 1 nível, a critério do investigador.	Suspende-se a dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado ao basal; então, se reduz a dose em 1 nível ou descontinua-se o paciente, a critério do investigador.
<i>Hematológica</i>	Permanece o mesmo nível de dose	Permanece o mesmo nível de dose.	Suspende-se a dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado ao basal; então, retoma-se o tratamento no mesmo nível de dose.	Suspende-se a dose até que a toxicidade seja de grau ≤ 1 ou tenha voltado ao basal; então, se reduz a dose em 1 nível e retoma-se o tratamento.

Para manter a capecitabina, a contagem de neutrófilos deveria ser maior do que 1.000/mm³ e a contagem de plaquetas maior do que 75.000/mm³.

3.5.2 Duração do tratamento

A mitomicina C foi administrada no dia 1 da radioterapia. A capecitabina foi administrada durante o período da radioterapia.

Os pacientes também podiam descontinuar a droga nas seguintes situações:

- Doença concomitante que poderia, na opinião do investigador, afetar a segurança da paciente, a capacidade de cumprir com o tratamento ou o desfecho primário do estudo.
- Solicitação por parte do paciente.
- O paciente perdeu o acompanhamento ou não o cumpriu.
- A necessidade de outra terapia antineoplásica não especificada no protocolo.

3.5.3 Terapia concomitante

Uso de anticoagulantes orais deveria ser evitado, pelo risco de interação indesejável com a capecitabina.

Nenhum outro medicamento em investigação poderia ser utilizado durante o tratamento neste protocolo.

Os cuidados de suporte incluíram antieméticos para limitar náuseas e vômitos relacionados ao tratamento, bem como loperamida para diarreia. Anti-inflamatórios ou analgésicos narcóticos foram oferecidos, conforme a necessidade. Concentrado de hemácias e transfusões de plaquetas podiam

ser administrados, conforme indicados clinicamente. A utilização de fatores estimulantes de colônia (filgastrim) foi permitida apenas no caso de febre com neutropenia. Agentes eritropoiéticos, como eritropoetina alfa ou darbepoetina alfa, poderiam ser utilizados, a critério do médico que realizava o tratamento.

3.5.4 Avaliação clínica, testes laboratoriais, acompanhamento

Antes de iniciar o tratamento

Foram necessárias as seguintes investigações basais, uma semana antes do início da medicação do estudo, para avaliar a elegibilidade do paciente:

- Histórico médico, incluindo diagnóstico do câncer de canal anal, histórico de outras doenças (ativas e resolvidas), doenças concomitantes e medicamentos, uso de analgésico e dados demográficos.
- Exame físico completo, índice de desempenho ECOG (PS), peso e altura corporal (apenas na triagem) e sinais vitais (ou seja, temperatura, pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória).
- Teste de gravidez: teste sérico de gravidez para todas as mulheres em idade fértil e que não estivessem na menopausa.
- Bioquímica hematológica e sanguínea, conforme descrito na seção.

Os seguintes exames radiológicos eram necessários antes do início do medicamento de estudo: tomografia de tórax, abdome e pelve, com contraste (caso relato de reação alérgica ao contraste iodado, o exame podia ser realizado sem contraste e caso houvesse dúvidas com relação a lesões-alvo, complementação com Ressonância Nuclear Magnética).

Durante o tratamento

As seguintes investigações eram necessárias durante o tratamento:

- Avaliação médica (incluindo histórico médico, medicamentos concomitantes, uso de analgésicos, avaliação de eventos adversos, exame físico, determinação de ECOG PS, sinais vitais e peso corporal) semanal durante o tratamento radioterápico por 5-6 semanas. Depois disso, a avaliação médica foi realizada, inicialmente, 6 semanas após o término do tratamento e a seguir a cada 3 meses no primeiro ano, de 6 em 6 meses, no segundo e no terceiro anos, após o quarto ano as visitas seriam anuais. O paciente foi observado mais frequentemente, caso um evento adverso significativo tivesse ocorrido, a critério do médico que realizava o tratamento.
- Hematologia e bioquímica sanguínea no início de cada ciclo. Quando ocorreu toxicidade hematológica, renal ou hepática $\geq$ grau 3, os testes laboratoriais foram repetidos semanalmente até graduação NCI CTCAE $\leq$ grau 1.
- Tomografia de tórax/tomografia ou ressonância de abdome/pelve após 6 semanas do término do tratamento e 6 meses após. O mesmo método e a mesma técnica deviam ser utilizados para caracterizar cada lesão identificada e relatada nos exames basais. Após este período, a realização de exames de imagem ficaria a critério do investigador.

Após o final do tratamento (seguimento)

Os pacientes foram acompanhados, para observação de eventos adversos durante o estudo, até por pelo menos 28 dias após a última dose da capecitabina, ou até que todas as toxicidades graves ou relacionadas ao medicamento de estudo se resolvessem ou fossem determinadas como “crônicas” ou “estáveis” – o que ocorresse por último.

Quadro 1. Resumo do protocolo

Investigações Exigidas	Basal	Dia 1	Dia 8	Dia 15	Dia 22	Dia 29	Dia 36	6 semanas após o término da QT+RDT	6 meses após o término da QT+RDT	Visitas de seguimento
Avaliação médica										
Sintomas clínicos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exames físicos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sinais vitais, peso corporal e ECOG PS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Medicamentos concomitantes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Avaliação de eventos adversos			x	x	x	x	x	x	x	
Hematologia										
Hemograma Completo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bioquímica										
Creatinina/ureia	x	x			x		x	x	x	
Níveis de AST/ ALT/ bilirrubina	x	x			x		x			
Sódio, potássio, magnésio	x	x			x		x		x	
Radiologia										
TC de abdome/pelve	x							x	x	A critério médico
Raio-x de tórax	x							x	x	A critério médico
Teste de gravidez	x									

ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, ECOG: Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental, CT: tomografia computadorizada, PS: Índice de desempenho.

3.6 Avaliação da taxa de resposta

Todos os pacientes elegíveis foram incluídos no cálculo da taxa de resposta. Os subgrupos que designaram uma categoria de resposta (resposta completa [RC], resposta parcial [RP], doença estável [DE] e doença progressiva [PD]; veja definições abaixo) foram todos pacientes que receberam a capecitabina e a mitomicina C concomitantemente à radioterapia.

Taxa de Resposta Radiológica

RECIST

A resposta e a progressão foram avaliadas, neste estudo, utilizando-se os novos critérios internacionais propostos pelo RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos); alterações apenas no diâmetro maior (medição unidimensional) de lesões tumorais são utilizadas nos critérios RECIST.

Doença Mensurável: Lesões mensuráveis foram definidas como aquelas que podiam ser precisamente medidas, em ao menos uma dimensão (diâmetro mais longo a ser registrado), como ≥ 20 mm, com técnicas convencionais (exames físicos, TC, RNM), ou como ≥ 10 mm, com CT espiral. Todas as medições dos tumores deveriam ser registradas em milímetros (ou frações decimais de centímetros).

O mesmo método de avaliação e a mesma técnica foram utilizados para caracterizar cada lesão identificada e relatada no exame basal e durante o acompanhamento.

Lesões Clínicas: As lesões clínicas apenas foram consideradas mensuráveis quando superficiais (por exemplo, nódulos cutâneos, linfonodos palpáveis).

TC/RNM: Tomografia e ressonância são os melhores métodos reprodutíveis e atualmente disponíveis para medir as lesões-alvo selecionadas para avaliação de resposta. TC convencional e RNM foram realizadas com cortes de 10 mm ou menos de espessura no corte transversal, de forma contígua. TC espiral foi realizada utilizando um algoritmo de reconstrução contígua de 5 mm. Isto se aplica ao tórax e ao abdome.

Doença não Mensurável: Todas as outras lesões (ou locais de doença), incluindo lesões pequenas (diâmetro menores que 20 mm com técnicas convencionais ou menores que 10 mm com TC espiral) eram consideradas doenças não mensuráveis. Lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascite, derrames pleural/pericárdico, linfangite e lesões císticas são todas não mensuráveis.

Lesões-alvo: Todas as lesões mensuráveis até no máximo 5 lesões por órgão e 10 lesões na representação total de todos os órgãos envolvidos foram identificadas como lesões-alvo, foram registradas e medidas nos exames basais. Lesões-alvo foram selecionadas com base em seu tamanho (lesões com os diâmetros mais longos) e sua adequação para medições repetidas precisas (por técnicas por imagem ou clinicamente). A soma dos maiores diâmetros (MD) de todas as lesões-alvo foi calculada e relatada nos exames basais. Esta foi utilizada como referência para caracterização da resposta tumoral objetiva.

Lesões não alvo: Todas as lesões não mensuráveis (ou locais da doença) além de quaisquer lesões mensuráveis e acima das 10 listadas como *lesões-alvo*.

Todos os pacientes tiveram sua melhor resposta no estudo classificada conforme resumido abaixo:

Resposta Completa (RC): desaparecimento de todas as evidências clínicas e radiológicas de tumor (alvo ou não alvo), além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas.

Resposta Parcial (RP): redução de ao menos 30% na soma de MD de lesões-alvo, tendo como referência o exame basal, além de confirmação subsequente em ≥ 4 semanas.

Doença Estável (DE): estado de equilíbrio da doença. Nem redução suficiente para qualificar como RP, nem aumento suficiente para qualificar como PD, documentado, pelo menos uma vez, como ≥ 4 semanas a partir do exame basal.

Progressão de Doença (PD): aumento de ao menos 20% na soma de MD das lesões medidas, tendo como referência a menor soma dos MD registrada desde o início do tratamento. O aparecimento de novas lesões também constituiu doença progressiva.

Tabela 3. Avaliação de resposta

Lesões-alvo	Lesões Não Alvo	Novas Lesões	Resposta Geral	A melhor resposta para esta categoria também exige
RC	RC	Não	RC	Confirmação de ≥ 4 semanas
RC	Não-RC/Não-PD	Não	PR	Confirmação de ≥ 4 semanas
RP	Não-PD	Não	RP	
DE	Não-PD	Não	DE	Documentada ao menos uma vez ≥ 4 semanas a partir dos exames basais
PD	Qualquer	Sim ou Não	PD	Não antes de DE, RP ou RC
Qualquer	PD*	Sim ou Não	PD	
Qualquer	Qualquer	Sim	PD	

3.7 Avaliação de toxicidade

Eventos Adversos (EA) foram classificados utilizando os Critérios de Terminologia Comuns do *National Cancer Institute* para Eventos Adversos Versão 4.0 (NCI CTCAE). Todos os pacientes foram avaliados para toxicidade da capecitabina a partir do momento de sua primeira dose de tratamento até ao menos 28 dias após a última dose.

Os eventos adversos mais frequentemente observados com a capecitabina foram síndrome mão-pé, estomatite/mucosite oral, fadiga, cefaleia, anorexia, náusea, vômito, diarreia e infecções. De modo geral, as anormalidades laboratoriais mais frequentemente observadas incluíram neutropenia e anemia. A maioria desses EA foi de gravidade leve à moderada (graus 1-2).

3.8 Análise estatística e tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado usando a ferramenta “estágio único de Fleming”. Em estudos prévios, a taxa de controle local em 6 meses com radioterapia com 5-fluorouracil e bolus de mitomicina foi de 85%^{3,4}. Pode-se considerar o uso deste esquema em estudos de fase III se uma taxa de controle local semelhante for obtida (80-90%) neste estudo. Considerando 85% de eventos esperados (taxa de controle local em 6 meses), 1 desvio-padrão e 5% de erro, necessitamos de 51 pacientes.

A associação entre as variáveis classificatórias foi avaliada com o teste qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3.9 Formas e procedimentos para coleta de dados

Os dados foram coletados separando-os do registro médico, na ficha clínica (*Case Report Form* - CRF), e registrados em banco de dados de estudo específico no Departamento de Pesquisa Clínica da instituição local para avaliação independente dos dados.

3.10 Relatos de eventos adversos

3.10.1 Definições

Um **Evento Adverso (EA)** foi definido como qualquer ocorrência ou experiência médica desfavorável, em um paciente sob investigação clínica,

que ocorreu após a administração da medicação do estudo, independentemente de dose ou relação causal. Isto incluiu quaisquer sinais desfavoráveis e involuntários (tais como erupções cutâneas ou hepatomegalia) ou sintomas (como náuseas ou dor torácica), um achado laboratorial anormal (incluindo testes sanguíneos, raios-X ou tomografias) ou uma doença temporariamente associada ao uso do tratamento de protocolo.

Uma **Reação Adversa ao Medicamento** foi definida como qualquer resposta ao produto medicinal, que foi nociva e/ou inesperada, relacionada a qualquer dose. Resposta ao produto medicinal (utilizado na definição acima) significa que uma relação causal entre o produto medicinal e o evento adverso foi pelo menos uma possibilidade razoável, ou seja, a relação não pode ser descartada.

Uma **Reação Adversa Inesperada ao Medicamento** era qualquer reação adversa para qual a natureza ou a gravidade não era consistente com as informações aplicáveis ao produto.

Um **Evento Adverso Sério (EAS)** foi definido como qualquer experiência indesejável que ocorreu com um paciente, fosse ou não considerada relacionada ao tratamento do protocolo. Um EAS que fosse considerado relacionado ao tratamento do protocolo era definido como uma **Reação Adversa Séria ao Medicamento**.

Eventos adversos e reações adversas ao medicamento considerados **sérios** foram os que resultassem em:

- óbito;
- risco de morte (ou seja, o paciente teve risco imediato de morte no momento em que a reação foi observada);

- hospitalização ou prolongamento de hospitalização;
- incapacidade/inabilidade persistente ou significativa;
- anomalia congênita/defeito de nascença;
- qualquer outra condição clinicamente importante (ou seja, reações adversas importantes que não fossem de ameaça à vida imediata nem resultassem em óbito ou hospitalização, porém que colocaram em perigo o paciente ou pudessem exigir intervenção para prevenir uma das outras consequências listadas acima).

A progressão de malignidade sob o estudo não deveria ser relatada como um evento adverso, bem como óbito devido à progressão da doença.

3.10.2 Procedimento de relatos

Todos os eventos adversos, observados ou espontâneos, independentemente da relação causal suspeita com o produto investigacional, foram relatados conforme descrito nas seções a seguir.

Para todos os eventos adversos, o investigador procurou obter informações adequadas, tanto para determinar o desfecho do evento adverso como para avaliar se ele atendia aos critérios para classificação como um EAS que exigia notificação imediata ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Para todos os eventos adversos, foram obtidas, pelo investigador, informações suficientes para determinar a causalidade do medicamento no estudo. O acompanhamento do evento era exigido até que o evento, ou suas consequências, fosse resolvido ou se estabilizasse em um nível aceitável.

Eventos adversos (sérios ou não sérios) foram registrados na CRF a partir do momento em que o paciente tivesse recebido ao menos uma dose do tratamento de estudo até a última visita do paciente. Eventos adversos sérios, desenvolvidos até 28 dias após a última administração do produto investigacional, foram imediatamente relatados ao CEP.

De acordo com as leis regulatórias brasileiras, o investigador informou ao CEP local os problemas adicionais e específicos do estudo a cada 6 meses.

3.11 Considerações éticas

Era responsabilidade do investigador obter aprovação deste protocolo de estudo, emendas ao protocolo, termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e outros documentos relevantes para o CEP. Todas as correspondências com o CEP foram mantidas no arquivo do investigador.

O estudo foi realizado de acordo com o protocolo, as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH GCP) e as leis e os requisitos regulatórios locais aplicáveis.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi acordado pelo investigador e pelo CEP e estava de acordo com as diretrizes de ICH GCP, com os regulamentos regulatórios locais e com os requerimentos legais.

O investigador garantiu que cada paciente do estudo, ou seu representante legal, fosse totalmente informado sobre a natureza e os objetivos do estudo e, também, quanto aos possíveis riscos associados à participação. O investigador obteve o termo de consentimento por escrito de cada paciente antes que qualquer atividade específica do estudo fosse realizada. O investigador reteve uma cópia de cada termo de consentimento assinado pelo paciente.

3.12. Proteção do paciente

O investigador responsável garantiu que o estudo fosse conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (emendas de Tóquio, Veneza, Hong Kong, Somerset West e Edimburgo) ou com as leis e os regulamentos do país que fornecessem a maior proteção ao paciente.

O protocolo foi redigido e o estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Tripartidas da Conferência Internacional de Harmonização para as Boas Práticas Clínicas (<http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>).

O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética nacional e local.

3.13 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os pacientes foram informados sobre as intenções do estudo, os possíveis eventos adversos, os procedimentos e os possíveis riscos aos quais eles estavam expostos. Eles foram informados sobre a estrita confidencialidade de seus dados, mas seus registros médicos poderiam ser revisados para fins do estudo por outras pessoas autorizadas, que não o médico que os tratou.

Foi enfatizado que a participação era voluntária e que o paciente tinha o direito de recusar participações adicionais no protocolo sempre que desejasse e que isto não prejudicaria o cuidado subsequente ao paciente. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido documentado foi obtido de todos os pacientes incluídos neste estudo antes que eles fossem registrados no estudo.

3.14 Financiamento e patrocínio do estudo

Exames e tratamentos usuais foram cobertos pela instituição. A capecitabina, única medicação experimental, foi coberta pelo fundo de pesquisa da Disciplina de Oncologia.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

No período de novembro/2010 até fevereiro/2014 foram incluídos 51 pacientes. Destes, oito pacientes foram excluídos (2 por má aderência, 3 pacientes retiraram o consentimento, 1 paciente foi excluída por fístula antes do início do tratamento, 1 paciente porque era HIV positivo com CD4 < 200 e 1 paciente por doença metastática) (**Figura 3**). Foram avaliados 43 pacientes, sendo 31 (72,1%) do sexo feminino e 12 (27,9%) do sexo masculino (**Tabela 4**). A idade média foi de 57,4 anos (39-76 anos). O seguimento mediano dos pacientes avaliados foi de 23,1 meses.

Em relação ao estadiamento, foram incluídos 17 pacientes com estágio II (39,5%), 11 pacientes com estágio IIIA (25,6%) e 15 pacientes com estágio IIIB (34,9%). A histologia mais frequente foi carcinoma de células escamosas queratinizante (86%). Entre os pacientes incluídos, 39 (90,7%) eram HIV negativo e 4 (9,3%) eram HIV positivo. Entre os pacientes portadores de HIV, o valor médio do CD4 foi de 429, variando de 223 a 900. Quanto ao tamanho do tumor, 62,8% dos pacientes tinham tumores maiores do que 5 cm (T3-T4), enquanto 37,2% dos pacientes tinham tumores menores ou igual a 5cm. O acometimento linfonodal foi visto em 48,8% dos pacientes, enquanto 51,2% dos pacientes tinham linfonodo negativo.

O planejamento da radioterapia foi baseado na técnica IMRT, em 23,2% dos pacientes, enquanto 76,8% dos pacientes foram planejados com técnica conformacional 3D.

Um paciente faleceu com metástase hepática com uma taxa de sobrevida global de 97,7%. Em relação a sobrevida livre de progressão, a proporção de pacientes que apresentaram progressão de doença durante o seguimento foi de 23,2% (N=10), enquanto 76,7% (N=33) não apresentaram progressão clínica durante o seguimento (**Figura 4**).

Figura 3. Fluxograma mostrando o desfecho dos 51 pacientes incluídos no estudo

Figura 4. Sobrevida livre de progressão

4.2 Controle loco-regional

A taxa de resposta parcial em 6 semanas dos pacientes avaliados foi de 27,9% (N=12) e a taxa de resposta completa foi de 69,8% (N=30). Um paciente (2,3%) evoluiu com surgimento de metástase hepática em 6 semanas após o término do tratamento. Entre os 43 pacientes reavaliados em 6 meses após o término do tratamento, foram observados 3 respostas parciais (7%), 37 respostas completas (86%) e 3 pacientes (7%) apresentaram progressão de doença (ver **Tabela 6**). O controle loco-regional em 6 meses, definido como resposta clínica e radiológica completa após 6 meses do término do tratamento, foi obtido em 86% dos pacientes. Oito pacientes foram submetidos a colostomia, sendo que em dois destes a colostomia foi realizada antes do início do tratamento por fístula. A taxa de colostomia entre os pacientes foi de 18,6%. Sete pacientes foram submetidos a amputação abdomino-perineal (16,3%), sendo 1 destes pacientes HIV positivo. Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de amputação entre os pacientes HIV positivo e negativo ($p=0,52$). Entre os pacientes submetidos a amputação, observou-se 1 resposta patológica completa e 6 pacientes com doença persistente.

4.3 Toxicidades

Em relação à ocorrência de toxicidades (**Tabela 7**), segundo o CTCaev4.0, as principais foram graus I-II, sem repercussões clínicas graves para o paciente, sendo descritas da seguinte forma: náuseas (graus 1-2) 39,5%; síndrome mão-pé (graus 1-2) 11,6%; diarreia (graus 1-2) 46,4%; neutropenia (graus 1-2) 13,8%; plaquetopenia (graus 1-2) 58%; radiodermite (graus 1-2) 63,3%; anorexia (grau 1) 6,9%; mucosite (grau 1) 11,6%; infecção do trato urinário (grau 2) 6,9%; vômitos (grau 1-2) 18,5%; herpes genital (grau 2) 2,3%; anemia (grau 1) 16,3%; infecção tumoral (graus 1-2) 9,2%; trombose venosa profunda em membros (grau 1) 2,3%; constipação (grau 1) 2,3%; retite (grau 1) 2,3%; cistite actínica (graus 1-2) 6,9%; leucopenia (graus 1-2) 6,9%.

Em relação à ocorrência de toxicidades graus 3-4, foram registrados plaquetopenia (grau 3) 4,6%, plaquetopenia (grau 4) 2,3%; choque séptico (grau 4) 2,3%; pneumonia (grau 4) 2,3%; meningoencefalite herpética (grau 4) 2,3%; síndrome de ativação macrofágica (grau 4) 2,3%; fibrilação atrial (grau 2) 2,3%; diarreia (grau 3) 4,6%; vômitos (grau 3) 2,3%; radiodermite (grau 3) 23,2%; neutropenia (grau 3) 6,9%; neutropenia (grau 4) 2,3%; linfopenia (grau 3) 11,6%; leucopenia (grau 3) 6,9%; e desidratação (grau 3) 2,3%.

Toxicidade hematológica (graus 3-4) ocorreu em 23% dos pacientes HIV negativo e 50% dos pacientes HIV positivo; no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,23$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de toxicidade não-hematológica graus 3-4 entre pacientes HIV positivo e negativo ($p=0,43$).

4.4 Interrupção da capecitabina e radioterapia

Durante o estudo, 24 pacientes (55,8%) interromperam a administração de capecitabina temporariamente, sendo que 1 paciente foi descontinuado por toxicidade grau 4 (síndrome de ativação macrofágica, meningoencefalite herpética, pneumonia e choque séptico em 1 paciente HIV positivo) (**Tabela 7**). As principais causas de interrupção da capecitabina foram radiodermite grau 3, em 5 pacientes (11,6%), toxicidade hematológica graus 2-3, em 12 pacientes (27,9%), e grau 4, em 1 paciente (2,3%), diarreia grau 3, em 1 paciente (2,3%), má aderência, em 1 paciente (2,3%), infecção tumoral, em 1 paciente (2,3%), e desidratação e vômitos grau 3, em 1 paciente (2,3%). A duração média da pausa da capecitabina foi de 11,2 dias (variando de 1 a 44 dias). Em relação à radioterapia, 9 pacientes (20,9%) tiveram o tratamento interrompido por radiodermite grau 3 e 1 por choque séptico (2,3%). A duração média da pausa foi de 12,3 dias (variando de 1 a 34 dias).

Tabela 4. Pacientes e características

Sexo	
Masculino	12 (27,9%)
Feminino	31 (72,1%)
Idade mediana	
ECOG	
0	21 (48,8%)
1	22(51,2%)
Status HIV	
Positivo	4 (9,3%)
Negativo	39 (90,7%)
CD4 médio (HIV+)	
429	
Histologia	
CEC queratinizante	37 (86%)
CEC não-queratinizante	6 (14%)
Estádio	
II	17 (39,5%)
IIIa	11 (25,6%)
IIIb	15 (34,9%)
Tamanho do tumor	
T1	0 (0%)
T2	16 (37,2%)
T3	16 (37,2%)
T4	11 (25,6%)
Linfonodo	
N0	22 (51,2%)
N positivo	21 (48,8%)
Radioterapia	
3-D	33 (76,8%)
IMRT	10 (23,2%)

Tabela 5. Avaliação de resposta entre os pacientes avaliados

Período de avaliação	6 semanas	6 meses
Resposta parcial	12 (27,9%)	3(7%)
Resposta completa	30 (69,8%)	37 (86%)
Progressão	1(2,3%)	3 (7%)

Tabela 6. Toxicidades segundo o CTCaev4.0

Toxicidade	Graus 1-2	Grau 3	Grau 4
Náuseas	17 (39,5%)	0	0
Síndrome mão-pé	5 (11,6%)	0	0
Diarreia	20 (46,4%)	2 (4,6%)	0
Neutropenia	6(13,8%)	0	1(2,3%)
Plaquetopenia	17 (39,5%)	2 (4,6%)	1(2,3%)
Radiodermite	25 (58%)	10 (23,2%)	0
Infecção tumoral	4 (9,2%)	0	0
Trombose venosa profunda	1 (2,3%)	0	0
Vômitos	8 (18,5%)	1 (2,3%)	0
Anorexia	1(6,9%)	0	0
Mucosite	5 (11,6%)	0	0
Infecção do trato urinário	2 (6,9%)	0	0
Cistite actínica	3 (6,9%)	0	0
Herpes genital	1 (2,3%)	0	0
Anemia	7 (16,3%)	0	0
Choque séptico	0	0	1(2,3%)
Pneumonia	0	0	1(2,3%)
Meningoencefalite herpética	0	0	1(2,3%)
Síndrome de ativação Macrofágica	0	0	1(2,3%)
Aumento de creatinina	1 (2,3%)	0	0
Retite	1 (2,3%)	0	0
Leucopenia	3 (6,9%)	3 (6,9%)	0
Linfopenia	2 (4,6%)	5 (11,6%)	0
Herpes zoster	1 (2,3%)	0	0
Elevação de transaminases	2 (4,6%)	0	0
Elevação de bilirrubinas	1 (2,3%)	0	0
Desidratação	0	1 (2,3%)	0

Tabela 7. Interrupção da administração de capecitabina

Pacientes	Duração da pausa (dias)	Toxicidade
1	6	Radiodermite grau 3
2	15	Radiodermite grau 3
3	44	Má aderência
4	20	Radiodermite grau 3
5	30	Plaquetopenia grau 2
6	2	Neutropenia grau 2 e Plaquetopenia grau 1
7	1	Radiodermite grau 3
8	37	Síndrome de ativação macrofágica, Choque séptico, pneumonia, meningoencefalite herpética grau 4
9	9	Linfopenia grau 3, plaquetopenia grau 2
10	16	Radiodermite grau 3, plaquetopenia grau 2
11	7	Plaquetopenia grau 2
12	11	Infecção tumoral grau 2
13	12	Plaquetopenia grau 2, Leucopenia grau 3
14	3	Leucopenia grau 3
15	10	Linfopenia grau 3
16	1	Plaquetopenia grau 2
17	2	Diarréia grau 3
18	7	Plaquetopenia grau 2
19	5	Plaquetopenia grau 4
20	4	Desidratação grau 3, Vômitos grau 3
21	12	Neutropenia grau 3, linfopenia grau 3, plaquetopenia grau 2
22	4	Linfopenia grau 3
23	5	Linfopenia grau 3
24	7	Linfopenia grau 2

Discussão

5. DISCUSSÃO

Embora seja baixa, a incidência global do câncer de canal anal vem crescendo, especialmente na população urbana e em pacientes HIV positivo.¹¹ Desde a publicação de Nigro *et al* (em 1974), o tratamento concomitante com radioterapia e quimioterapia tornou-se padrão no carcinoma de canal anal.¹²

Vários ensaios clínicos mostraram o benefício em controle local, sobrevida livre de colostomia e sobrevida livre de doença com o tratamento combinando radioterapia e quimioterapia com mitomicina e 5-Fluorouracil (5-FU). A estratégia de radiosensibilização contínua é aceita em câncer de reto (capecitabina oral ou infusão venosa prolongada de 5-fluorouracil), porém foi pouco explorada em câncer anal.¹³ O papel da capecitabina foi investigado em 1 estudo prospectivo de fase II em câncer anal e 1 estudo retrospectivo, devendo-se explorar melhor o seu papel no presente estudo.

Em relação às características dos pacientes, houve predomínio do sexo feminino (72,1%) sobre o masculino (27,9%). Nos estudos prévios, a incidência da doença também foi superior no sexo feminino (**Tabela 7**). Em relação ao tamanho do tumor, 62,8% dos pacientes apresentavam lesões maiores do que 5cm. Quanto ao acometimento linfonodal, 48,8% dos pacientes apresentavam linfonodos positivos.

Nos estudos prévios, a porcentagem de pacientes com tumores acima de 5 cm e acometimento linfonodal foi inferior ao deste estudo. Resultados publicados no Intergrupo RTOG 98-11 demonstraram que os tumores com diâmetro acima de 5 cm estavam associados à pior sobrevida livre de doença em 5 anos ($p=0,0003$) e sobrevida global em 5 anos ($p=0,0031$) em análise multivariada. Além disso, os pacientes com linfonodos positivos e do sexo masculino também tinham pior prognóstico.

O estudo ACT I randomizou 585 pacientes para radioterapia isolada ou associada à quimioterapia com mitomicina $12\text{mg}/\text{m}^2$ no dia 1 e 5-FU $1.000\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 1-4⁷. Tumores T3-T4 correspondiam a 51% dos pacientes, enquanto tumores T1-T2 correspondiam a 45% dos pacientes. Neste estudo, observou-se maior taxa de resposta completa em 6 semanas para o grupo submetido a quimioterapia e radioterapia (39%) em relação ao grupo radioterapia isolada (30%). A taxa de colostomia foi maior no grupo radioterapia isolada (39x23%). Em relação à taxa de falência local, esta foi de 61% para o grupo radioterapia isolada e 39% para o grupo combinado.

O estudo EORTC incluiu 110 pacientes, que foram randomizados para radioterapia isolada comparada à radioterapia associada a mitomicina $15\text{mg}/\text{m}^2$, no dia 1, e 5-FU $750\text{mg}/\text{m}^2$, nos dias 1-5 e 29-33; o desfecho primário foi controle loco-regional⁴. A adição da quimioterapia à radioterapia reduziu a taxa de falência local de 50%, para a radioterapia, para 32%, para o tratamento combinado. O RTOG 8704 incluiu 291 pacientes, que foram randomizados para radioterapia associada a 5-FU comparado à combinação com mitomicina $10\text{mg}/\text{m}^2$, nos dias 1 e 29 e 5-FU; o desfecho primário foi sobrevida livre de doença.¹⁴ Neste estudo, somente 39% dos pacientes tinham tumores acima de 5 cm, sendo que 82% dos pacientes no grupo do 5-FU isolado e 83% dos pacientes do grupo do 5-FU e mitomicina não tinham acometimento linfonodal. A adição da mitomicina ao esquema da radioterapia e 5-FU mostrou aumento da sobrevida livre de doença de 51% para 73%.

Alguns estudos tentaram modificar o regime através da substituição da mitomicina por cisplatina, como nos estudos ACT II e ACCORD-03. O ACT II incluiu 940 pacientes, que foram randomizados para cisplatina $60\text{mg}/\text{m}^2$, no dia 1, e 29 com 5-FU $1.000\text{mg}/\text{m}^2$, nos dias 1-4 e 29-32, seguidos por 2 ciclos de consolidação com 5-FU $1.000\text{mg}/\text{m}^2$ e cisplatina $60\text{mg}/\text{m}^2$ ou mitomicina $12\text{mg}/\text{m}^2$, no dia 1, com 5-FU¹⁵. O desfecho primário

foi sobrevida livre de recidiva. A maioria dos pacientes incluídos tinha tumores menores do que 5 cm (56%) e 62% dos pacientes tinham linfonodos negativos. Não houve diferença em sobrevida livre de recidiva entre os grupos. O estudo ACCORD-03 randomizou 307 pacientes entre quimioterapia neoadjuvante com 5-FU 1.000mg/m², nos dias 1-4 e 29-32, e cisplatina 75mg/m², seguido com radioterapia associada a 5-FU e cisplatina e radioterapia combinada com mitomicina 10mg/m², nos dias 1 e 29, e 5FU 1.000mg/m², nos dias 1-4 e 29-32; o desfecho primário foi sobrevida livre de colostomia.^{16,17} Não houve diferença entre os grupos. O RTOG 9811 avaliou o papel da neoadjuvância com cisplatina e 5FU.¹⁸ O desfecho primário foi sobrevida livre de doença. Cerca de 28% dos pacientes incluídos tinham tumores acima de 5 cm e em torno de 70% dos pacientes tinham linfonodos negativos. A neoadjuvância com cisplatina e 5FU falhou em aumentar a sobrevida global e livre de doença. Além disso, a taxa de colostomia foi significativamente superior no braço da cisplatina (19% vs 10%; p=0,02).

Em relação a sobrevida livre de progressão neste estudo foi de 76,7% e a taxa de sobrevida global foi de 97,7%. Estes resultados estão de acordo com a literatura, embora deva-se considerar que comparativamente aos demais estudos houve uma maior proporção de pacientes com tumores acima de 5 cm e com acometimento linfonodal (**Tabela 8**). No estudo ACTII a sobrevida livre de progressão foi de 74% (intervalo de confiança 95% 69–77; para o braço da manutenção com cisplatina) versus 73% (intervalo de confiança 95% 68–77; para o braço sem manutenção; HR 0·95, intervalo de confiança 95% 0·75–1·21; p=0·70). A grande dificuldade para comparação dos estudos de CEC de canal anal é a grande variabilidade entre os desfechos primários e secundários dos estudos. O controle loco-regional e a sobrevida livre de colostomia são os desfechos mais relevantes em câncer anal; no entanto, alguns estudos não relataram este desfechos.

A taxa de colostomia, neste estudo, foi de 18,6%, sendo que 2 pacientes foram colostomizados antes do início do tratamento, devido à extensão da doença, e 6 após o tratamento, por persistência de doença. A taxa de colostomia em estudos prospectivos randomizados variou de 15% a 36% (**Tabela 9**). Desta forma, a taxa de colostomia deste estudo encontra-se de acordo com a literatura; entretanto, no presente estudo, a proporção de pacientes com tumores acima de 5 cm e com linfonodos positivos foi superior à dos demais estudos. Estudos prévios mostraram que estes 2 fatores estão associados a pior controle loco-regional e às maiores taxas de colostomia.

Em relação ao controle loco-regional, observou-se taxa de resposta completa, em 6 semanas, de 69,8% e de 86%, em 6 meses. De forma que 16,3% dos pacientes que não atingiram resposta completa em 6 semanas apresentaram resposta completa em 6 meses. O estudo ACT II tentou determinar o melhor momento para avaliar o controle loco-regional¹⁹. Neste estudo, 29% dos pacientes, que não atingiram resposta completa em 11 semanas, atingiram resposta completa em 26 semanas, totalizando 84% de resposta completa no braço da mitomicina. A partir destes dados, recomenda-se evitar a abordagem cirúrgica precoce (antes de 26 semanas).

A dose da mitomicina ainda não está padronizada na literatura. Em alguns estudos, a dose utilizada da mitomicina foi de 10mg/m², nos dias 1 e 29, outros usaram a dose de 12mg/m² ou 15mg/m², no dia 1. Embora a mitomicina seja uma droga de rápida eliminação sistêmica, ocorre baixa eliminação nas fezes e na urina. Desta forma, ocorre captação rápida, seguida por liberação lenta da droga; sendo assim, não há claro benefício da segunda aplicação da mitomicina no dia 29. Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo comparando a administração da mitomicina somente no dia 1 com a administração de 2 doses nos dias 1 e 29. Não houve diferença na taxa de controle loco-regional entre os 2 grupos; no entanto, os pacientes que receberam 2 doses de mitomicina tiveram maior toxicidade, incluindo

hospitalização por neutropenia febril e toxicidade dermatológica aguda.²⁰ Os pacientes deste estudo receberam a dose de 15mg/m² no dia 1.

Em relação às toxicidades descritas nos estudos de câncer do canal anal, existem diferenças dos critérios de toxicidade entre os estudos, dificultando a comparação entre os mesmos. O ACT I classificou as toxicidades em leve, moderada e severa. O EORTC usou o escore de morbidade aguda da WHO, de 1979. O RTOG 9811 e o 8704 usaram os critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer, versão 2.0. No RTOG 8704, 23% dos pacientes apresentaram toxicidades graus 4-5, com mitomicina e 5-FU, sendo descritos 3% de mortes relacionadas ao tratamento. No RTOG 9811, a toxicidade hematológica severa foi superior no braço da mitomicina (61%) em relação ao braço da cisplatina (41%), não sendo descrita morte por toxicidade. No ACT II, a mitomicina e o 5-FU provocaram toxicidade hematológica aguda graus 3-4 em 24,7% dos pacientes e não-hematológica em 60,2%. O estudo EXTRA incluiu 31 pacientes que foram tratados com radioterapia associada a mitomicina 12mg/m², no dia 1, e capecitabina 825mg/m², 2x/dia.²¹ O desfecho primário foi resposta completa em 4 semanas, controle local em 6 meses e toxicidades de acordo com os critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer, versão 2.0. Foram descritos, no estudo EXTRA, 45,1% de toxicidades graus 3-4. No presente estudo de fase II com capecitabina e mitomicina, as toxicidades hematológicas graus 3-4, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0, foram descritas em 25,6% dos pacientes, enquanto as toxicidades não-hematológicas graus 3-4 ocorreram em 34,8% dos pacientes.²² Não houve morte por toxicidade durante o estudo.

Na literatura, ainda não está claro qual o melhor esquema a ser utilizado no subgrupo de pacientes com carcinoma de canal anal e portadores de infecção pelo HIV. Antes da introdução da terapia antirretroviral, os pacientes HIV positivos eram excluídos dos estudos

randomizados, devido ao maior risco de toxicidade. Entretanto, relatos recentes sugerem que estes pacientes apresentam desfecho similar aos pacientes HIV negativo em relação à sobrevida e à taxa de resposta. Atualmente, não há estudos randomizados que respaldem o melhor tratamento neste grupo de pacientes; a maioria dos estudos que avaliaram os desfechos deste subgrupo foi retrospectiva. Existem evidências que indicam que os pacientes HIV positivo com câncer anal e $CD4 \geq 200$ células/mm³ deveriam ser tratados com os mesmos regimes do que os pacientes HIV negativo.²³ Entretanto, em uma coorte comparando 40 pacientes HIV positivo com 81 pacientes HIV negativo com câncer anal, observou-se maior recidiva local nos pacientes HIV positivo (62% vs. 13%) e maior toxicidade aguda.²⁴ Neste estudo de fase II, optou-se por incluir pacientes HIV positivo com $CD4 > 200$ células/mm³. Foram incluídos 4 pacientes (9,3%) com infecção pelo HIV. Toxicidade hematológica graus 3-4 ocorreu em 23% dos pacientes HIV negativo e em 50% dos pacientes HIV positivo. Houve tendência a maior ocorrência de toxicidade hematológica graus 3-4 nos pacientes HIV positivo, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,23$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de toxicidade não hematológica graus 3-4 entre os pacientes HIV positivo e negativo ($p=0,43$).

Tabela 8. Resultados comparativos dos estudos de câncer anal- características dos pacientes

Estudos	ACT 1 RDT vs QT+RDT	EORTC RDT vs. QT+RDT	RTOG 87-04 5FU/RDT vs. Mitomicina+FU/RDT	RTOG 98- 11 Cisplatina vs Mitomicina/rdt	Estudo de fase 2 Capecitabina + mitomicina
Sexo					
Masculino	47/43%	33/25%	39/30%	30/31%	27,9%
Feminino	53/57%	67/75%	61/70%	69/70%	72,1%
Tamanho do Tu (T)					
T1	12%	T1/T2	15%/15%	0	0%
T2	33%	15%/16%	35%/42%	63%/66%	37,2%
T3	38%	T3/T4	42%/33%	26%/27%	37,2%
T4	13%	81%/84%	8%/10%	7%/10%	25,6%
			39%>5cm	28%>5cm	
Linfonodo					
+	23%/24%	50%/55%	18%/17%	25%/26%	48,8%
-	77%/76%	50%/45%	82%/83%	69%/70%	51,2%

ACT 1, Anal canal Trial 1; RDT, radioterapia; QT, quimioterapia; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; RTOG, radiation Therapy Oncology Group; 5FU, 5-fluorouracil; Tu, tumor; cm, centímetro

Tabela 9. Resultados comparativos dos estudos de câncer anal-taxa de resposta e colostomia

Estudos	Número de pacientes	Resposta completa	Taxa de colostomia
ACT	585	30% for RDT vs. 39% para QT+RDT em 6 sem	39% RDT vs 23% QT+RDT
EORTC	110	54% RDT vs. 80% para 5- FU e mito	↑ CFS em 32% em 5 anos
RTOG 8704	291	86% (5-FU) vs 92,2% mito+5-FU	22% 5-FU vs 9% FU e mito
RTOG 98-11	644	sem dados	10 % 5FU+mito vs 19% 5-FU+ cisplatina
Estudo de Fase II mito +capecitabina	43	86 % em 6 meses	18,6%

ACT 1, Anal canal Trial 1; RDT, radiotherapy; QT, chemotherapy; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; RTOG, radiation Therapy Oncology Group; 5FU, 5-fluorouracil; sem, semana; mito, mitomicina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação de capecitabina e mitomicina-C é um tratamento bem tolerado em pacientes com carcinoma de canal anal, com controle loco-regional em 6 meses em 86% dos pacientes. A capecitabina pode ser uma alternativa ao 5-FU concomitante à mitomicina e radioterapia no tratamento do câncer anal, evitando internação hospitalar e necessidade de colocação de cateter central. Um estudo de fase III, comparando capecitabina e 5-FU neste contexto, poderia confirmar estes dados.

ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo 7.1 Carta de aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **03.11.2010**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **266/10** intitulado: "Estudo de fase II de substituição do 5-FU por capecitabina no esquema de Quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal " e seus anexos, apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira"

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa .

Pesquisador (a) Responsável: Suilane Coelho Ribeiro de Oliveira

Pesquisador (a) Executante: Suilane Coelho Ribeiro de Oliveira

CEP-FMUSP, 03 de novembro de 2010.

Prof. Dr. Eduardo Massad
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo , 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

Anexo 7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo de fase II de substituição do 5-FU por capecitabina no esquema de Químio-radioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal

PESQUISADOR: Suilane Coelho Ribeiro Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 114815

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Versão 1 datada de 23/08/2010

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

INTRODUÇÃO

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo exige e aprova a prática da correta informação dos pacientes que participam de estudos clínicos. As informações a seguir são fornecidas para que você decida se deseja participar ou não deste estudo clínico. Você pode se recusar a assinar este documento e não participar deste estudo. Caso você aceite participar deste estudo, estará livre para se retirar em qualquer momento. Se optar por não participar, a sua relação com a instituição onde você está sendo tratado não sofrerá qualquer interferência.

Seu médico lhe explicou que você tem câncer de canal anal. Nesta situação o tratamento mais utilizado é radioterapia e quimioterapia com mitomicina C e 5-fluorouracil. O tratamento com 5-fluorouracil deve ser feito por infusão (na forma de administração venosa contínua por 96 horas) e em alguns casos pode necessitar internação. Estudos realizados em outros pacientes com câncer do intestino e estômago mostraram que a capecitabina (um tipo de quimioterapia oral) pode substituir o 5-fluorouracil de forma eficaz e segura, sem diminuição da chance de cura para estas doenças apresentando também menos efeitos colaterais. A capecitabina é uma medicação oral já utilizada na prática clínica para o tratamento de diversos tumores incluindo câncer de mama, intestino, e estômago. A combinação de capecitabina com radioterapia é segura e já foi estudada em vários outros estudos clínicos. Você está sendo convidado(a) para participar em uma pesquisa sobre o uso da capecitabina concomitante a mitomicina C e radioterapia em pacientes com câncer do canal anal.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O principal objetivo deste estudo é saber a taxa de controle local da doença com esta combinação entre capecitabina, mitomicina C e radioterapia. Além disso, iremos avaliar as reações associadas ao tratamento, a taxa de colostomia em 1 ano, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença com este tratamento. Será avaliado ainda através da análise das biópsias do tumor realizadas antes do tratamento a presença de alterações moleculares do câncer que causem resistência ao tratamento.

Caso você não queira participar deste estudo, a opção de tratamento seria quimioterapia com mitomicina e 5-fluorouracil combinado a radioterapia.

Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de seu Hospital, que é um comitê formado de acordo com a legislação nacional, para garantir a proteção dos voluntários.

Versão 1 datada de 23/08/2010

2

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SOBRE A CAPECITABINA

A capecitabina é uma medicação oral que está sendo estudada para o seu tipo de câncer. Ela atua diretamente na célula tumoral. Ela deve ser tomada por via oral 2 vezes por dia de manhã e à noite de segunda a sexta-feira durante todo o período de tratamento da radioterapia. O número de comprimidos que você tomará será calculado pelo seu médico com base no seu peso e altura (superfície corpórea). A dose utilizada será 1650mg por metro quadrado de sua superfície corpórea por dia.

SOBRE A MITOMICINA

A mitomicina é uma medicação endovenosa já utilizada no tratamento do câncer de canal anal. Os principais efeitos colaterais são baixa da contagem dos glóbulos brancos e plaquetas, anemia, náuseas e vômitos. Ela será administrada em dose única no primeiro dia da radioterapia.

SOBRE A RADIOTERAPIA

A radioterapia é o tratamento padrão para o seu tumor. Você fará uma aplicação diariamente de segunda a sexta-feira. Os principais efeitos associados a radioterapia são irritação da pele e diarreia.

O QUE ACONTECERÁ COM VOCÊ E QUAIS OS PROCEDIMENTOS SERÃO REALIZADOS NO ESTUDO

Para você participar do estudo você deverá ter mais de 18 anos e preencher todos os critérios exigidos pelo protocolo. O seu médico fará uma avaliação clínica sua e ver se você tem todas as características para participar e nenhuma contra-indicação para tomar o medicamento. Após a explicação de todos os procedimentos do estudo você irá decidir se irá participar ou não.

Se você aceitar participar do estudo, você irá:

- Assinar este termo de consentimento
- Comparecer nas datas programadas pelo médico para uma avaliação clínica e realização de exames laboratoriais que normalmente já são realizados durante o tratamento de radioterapia em combinação com quimioterapia. São cerca de 8 visitas durante o tratamento, porém caso seu médico ache necessário poderá pedir que retorne mais vezes.
- Fazer diversos exames de imagem (raio-x de tórax, tomografias) e exames de sangue. Estes exames serão feitos antes do início do estudo e serão repetidos ao final de 6 semanas após o

Versão 1 datada de 23/08/2010

3

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

QUAIS AS ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO

Se você não participar deste estudo, você provavelmente será tratada com radioterapia associado a mitomicina e 5-fluorouracil que são tratamentos convencionais para o seu caso.

Se você participar deste estudo deverá informar ao seu médico quando usar qualquer outra medicação. Se você tiver dúvidas sobre quais medicações você pode tomar pergunte ao seu médico

RESULTADOS DA PESQUISA

Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você poderá sair da pesquisa a qualquer momento sem afetar o seu acompanhamento no hospital.

CIRCUNSTÂNCIAS E/OU RAZÕES PREVISÍVEIS PELAS QUAIS A PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE NO ESTUDO POSSA SER ENCERRADA

Seu médico poderá encerrar a sua participação no estudo sem seu consentimento dependendo dos seguintes motivos: da toxicidade do tratamento (efeitos colaterais desagradáveis) que podem ocorrer ou da resposta da sua doença aos medicamentos.

QUAIS OS SEUS DEVERES

Suas obrigações consistem em tomar as medicações de acordo com as orientações dadas pelo seu médico e comparecer às consultas de rotina. Sua participação não acarretará custos para você. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo medicações exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

GARANTIA DE ACESSO AO SERVIÇO

Durante a participação no estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Suilane Coelho

Versão 1 datada de 23/08/2010

5

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ribeiro Oliveira, que pode ser encontrada no endereço **Avenida Dr. Arnaldo, 251**. Telefone(s) 3893-2686 e/ou 8183-7952. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE E COMPROMISSO

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a sua identidade ou de nenhum outro paciente. O pesquisador se compromete de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo de fase II com capecitabina, mitomicina C e radioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal" Eu discuti com o Dr. () sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinaturas

_____ Nome do participante da pesquisa (LETRA DE FORMA)	_____ Data ¹	_____ Assinatura do participante da pesquisa
_____ Nome da pessoas que conduziu a discussão sobre o termo de Consentimento (LETRA DE FORMA)	_____ Data ¹	_____ Assinatura da pessoa que conduziu a discussão sobre o termo de Consentimento

Versão 1 datada de 23/08/2010

6

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Nome do responsável legal ou	Data ¹	Assinatura do responsável legal ou
Testemunha (LETRA DE FORMA),		testemunha, se aplicável
Se aplicável		

¹ Cada pessoa que assinar o termo de consentimento deve pessoalmente escrever a data em que assinou o documento

Versão 1 datada de 23/08/2010

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/HealthProfessional/page2>.
2. Patel H, Polanco-Echeverry G, Segdita S, et al. Activation of AKT and nuclear accumulation of wild type TP53 and MDM2 in anal squamous carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 121, 2668-2673.
3. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, aschele C, Goh V, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of oncol* 00:1-11,2014.
4. 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.
5. Ajani JA; Winter KA; Gunderson LL; Pedersen J; Benson AB; Thomas CR *et al.* Prognostic Factors Derived from A Prospective Database Dictate Clinical Biology of Anal Cancer The Intergroup Trial (RTOG 98-11) *Cancer* 2010;116:4007–13.
6. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal cancer: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17:354.
7. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluoruracil and mitomycin C. *Lancet* 1996; 348:1049.
8. Twelves C., Wong A., Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696.
9. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluoruracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282.
10. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine versus intravenous fluoruracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097.
11. Chin J Y; Hong T S; Ryan D P. Mitomycin in Anal Cancer: Still the Standard of Care. *J Clin Oncol*, Vol 30, No 35 (December 10), 2012: pp 4297-4301.

12. Nigro N, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis. Colon Rectum* 1974;17: 354–69.
13. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DAL, et al. Shortened irradiation schedule, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European organization for Research and treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer* 2003; 39:45-51.
14. 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.
15. James R, Wan s, Glynne-Jones R, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin oncol* (proc ASCO) 2009;27(18S(part II):797s[abstract LBA-4009].
16. Peiffert D, Gerard JP, Ducreux M, et al. Induction chemotherapy(ict) and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma(laacc): definitive analysis of the Intergroup Accord 03 trial(Fédération Nationale des centres de lutte contr le cancer) Fondation Française de Cancérologie Digestive. *Radiother Oncol* 2008;88(suppl. 2): S20[abstract 65].
17. Conroy T, Ducreux Mm Lemanski C. Treatment intensification by induction chemotherapy and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal carcinoma: definitive analysis of the Intergroup ACCORD-03 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(15s(Part I of II): 176s [abstract 4033].
18. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;199:1914-21.
19. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, Begum R , et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: Results of ACT II. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4004).
20. Yeung R, McConnell Y, Roxin G, Banerjee R, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity. *Curr Oncol*. 2014 Jun;21(3):e449-56.

21. Glynne- Jones R, Meadows H, Wan s, et al. National Cancer research institute anal subgroup and colorectal clinical oncology group. EXTRA- a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin in anal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008;72(1):119-26.
22. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-0614_QuickReference_5x7.pdf.
23. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, et al. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:127-131.
24. Oehler- Janne C, Huguet F, Provencher S, 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;26:2550-2557.