

---

**Lucas Faraco Sobrado**

**Fatores de risco de colostomia definitiva em pacientes com  
carcinoma espinocelular anal derivados pré-  
quimiorradioterapia**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Caio Sergio Rizkallah Nahas

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo**

**2022**

---

---

**Lucas Faraco Sobrado**

**Fatores de risco de colostomia definitiva em pacientes com  
carcinoma espinocelular anal derivados pré-  
quimiorradioterapia**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Caio Sergio Rizkallah Nahas

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo**

**2022**

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sobrado, Lucas Faraco  
Fatores de risco de colostomia definitiva em  
pacientes com carcinoma espinocelular anal  
derivados pré-quimiorradioterapia / Lucas Faraco  
Sobrado. -- São Paulo, 2022.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Caio Sergio Rizkallah Nahas.

Descritores: 1.Neoplasias do ânus 2.Carcinoma de  
células escamosas 3.Colostomia 4.Terapia  
neoadjuvante 5.Complicações pós-operatórias  
6.Quimiorradioterapia 7.Resultado do tratamento  
8.Fatores de risco

USP/FM/DBD-119/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

---

## **Dedicatória**

Aos pacientes, razão da medicina,  
sem os quais este estudo não teria sentido.

---

À minha mãe, Rosana Maria Novaes Faraco, pelo apoio incondicional, amor e carinho.

Ao meu pai, Carlos Walter Sobrado Junior, pelo amor e companheirismo diário no exercício da profissão, pelo exemplo como médico e cirurgião.

Aos meus irmãos, Marcel Faraco Sobrado e Flávia Faraco Sobrado, pelo carinho e amizade em todos os momentos da minha vida.

---

## **Agradecimentos**

Ao Prof. **Sergio Carlos Nahas**, pelo empenho na minha formação profissional e pessoal, pelo exemplo de dedicação e comprometimento com a disciplina de Coloproctologia e pelo estímulo constante nos estudos e na produção desta tese.

Ao Professores **Luiz Carneiro de Albuquerque** e **Ivan Ceconello**, pela excelência na condução do Departamento de Gastroenterologia, pelo exemplo como líderes e pelos valiosos conselhos durante a minha formação como cirurgião.

Ao Prof. **Caio Sergio Rizkallah Nahas** pelos ensinamentos durante a residência médica, pelo bom exemplo como médico e cirurgião, pelas orientações e sugestões sempre precisas na condução desta tese.

Aos ilustres Professores e médicos associados da Disciplina de Coloproctologia do HCFMUSP que tive a honra de ter como mestres durante a minha formação: **Afonso Henrique da Silva e Sousa Jr., Carlos Walter Sobrado Jr., Fabio Guilherme C. M. de Campos, José Márcio Neves Jorge, Carlos Frederico Sparapan Marques, Rodrigo Ambar Pinto, Antonio Rocco Imperiale, Guilherme Cutait de Castro Cotti, José Américo Bacchi Hora, Arceu Scanavini Neto, Mariane Gouvêa Monteiro de Camargo, Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Edesio Vieira da Silva Filho, Leonardo Alfonso Bustamante Lopez, Vinicius Lacerda Filho e Márcio Facanalli.**

Aos ilustres Professores e chefes de grupo que tive a honra de conhecer durante a residência médica e que tanto me estimularam nos estudos: **Ulysses**

---

**Ribeiro Junior, Marco Aurélio Santo, Bruno Zilberstein, Paulo Herman, Rubens Antonio Aissar Sallum, José Jukemura e Wellington Andraus.**

A todos os colegas da residência médica de cirurgia geral, cirurgia do aparelho digestivo e coloproctologia pelo empenho, amizade e companheirismo durante todo o treinamento cirúrgico no HCFMUSP.

A todos assistentes das Disciplinas de Oncologia e Radioterapia, profundamente envolvidos no manejo e tratamento do carcinoma espinocelular anal no ICESP-HCFMUSP.

A todos membros da equipe multidisciplinar do ICESP-HCFMUSP que auxiliam no difícil manejo dos pacientes com câncer e ajudam a diminuir o sofrimento destes pacientes.

Ao Dr. **Hélder de Moura Villela Júnior** pelo companheirismo e pelo auxílio no levantamento de dados referentes a esta tese.

Ao Sr. **Rogério Ruscitto do Prado** pela eficiência na elaboração das análises estatísticas pertinentes a esta tese.

Ao Sr. **Rodrigo Tonan** pela maestria nas ilustrações desta tese, que facilitam o entendimento deste tema tão complexo.

A todos os pacientes que participaram deste estudo e contribuíram para o meu melhor entendimento do câncer anal. Meu profundo agradecimento, sem vocês esta tese não seria possível.

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

---



---

## Sumário

**Lista de abreviaturas e siglas**

**Lista de símbolos**

**Lista de figuras**

**Lista de tabelas**

**Lista de gráficos**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologia e fatores de risco do CEC anal.....	2
1.2	Aspectos histopatológicos.....	3
1.3	Anatomia do canal anal.....	4
1.4	Terminologia.....	6
1.5	Quadro clínico.....	7
1.6	Diagnóstico e estadiamento.....	7
1.7	Evolução do tratamento.....	8
1.8	Derivação intestinal pré-quimiorradioterapia.....	9
1.9	Justificativa do estudo.....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
3.1	Descrição do estudo.....	17
3.2	Local do estudo.....	17

---

---

3.3	Período do estudo.....	17
3.4	Aspectos éticos.....	17
3.5	Critério de seleção dos pacientes.....	18
3.5.1	Critérios de inclusão.....	18
3.5.2	Critérios de exclusão.....	18
3.6	Tratamento e seguimento do CEC anal.....	19
3.7	Dados coletados.....	20
3.8	Análise estatística.....	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>52</b>
A.	Aprovação pelo comitê de ética de pesquisa (CAPPesq).....	53
B.	Escala de desempenho ECOG.....	58
C.	Estadiamento TNM do CEC anal (AJCC 8 <sup>a</sup> edição).....	59
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>73</b>
A.	Manuscrito publicado.....	74

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPR	Amputação abdominoperineal de reto
ACT	Ensaio Clínico de Câncer Anal (do inglês: <i>Anal Cancer Trial</i> )
AJCC	Comitê da Junta Americana de Câncer (do inglês: <i>American Joint Committee on Cancer</i> )
CAA	Canal anal anatômico
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAC	Canal anal cirúrgico
CEC	Carcinoma espinocelular
CAPPesq	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
DP	Desvio padrão
ECOG	Grupo de Cooperação do Leste em Oncologia (do inglês: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
5-FU	5-Fluorouracil
Gy	Gray
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês: <i>human immunodeficiency virus</i> )
HPV	Papiloma vírus humano (do inglês: <i>human papillomavirus</i> )
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	Índice de massa corpórea
M	Metástase
Máx	Máximo

---

Min	Mínimo
N	Linfonodo (do inglês: <i>node</i> )
NCCN	Rede Nacional Abrangente do Câncer (do inglês: <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
NR	Não reportado
QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
ROC	Curva de características operacionais (do inglês: <i>receiver operating characteristic</i> )
RT	Radioterapia
SAS	Sistema de Análise Estatística (do inglês: <i>Statistical Analysis System</i> )
SPSS	Pacote Estatístico de Ciências Sociais (do inglês: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> )
T	Tumor
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Classificação dos tumores malignos pela União Internacional Contra o Câncer (do inglês: <i>Tumor, Node, Metastasis</i> )
vs	Versus

---

## LISTA DE SÍMBOLOS

+	Positivo
-	Negativo
±	Positivo e negativo
%	Por cento
=	Igual a
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual

---

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Anatomia do canal anal.....4
- Figura 2** - História natural da infecção do epitélio anal pelo HPV e possível progressão para displasia e carcinoma espinocelular invasivo.....5
- Figura 3** - Exames de estadiamento locoregional com ressonância magnética de pelve pré-QRT mostrando: CEC anal volumoso causando obstrução intestinal **(a)**, tumor com abscesso e coleção líquida **(b)** e infiltração tumoral da parede posterior da vagina com trajeto fistuloso (seta) **(c)** (imagens ICESP-HCFMUSP).....10
- Figura 4** - Imagens de pacientes em seguimento no ambulatório de Coloproctologia do ICESP-HCFMUSP mostrando estenose do estoma **(a)** e desabamento **(b)** (imagens ICESP-HCFMUSP).....11
- Figura 5** - Imagens de pacientes em seguimento no ambulatório de Coloproctologia do ICESP-HCFMUSP mostrando prolapso do estoma **(a)** e prolapso com necrose de alça intestinal **(b)** (imagens ICESP-HCFMUSP).....12
- Figura 6** - Esquema de tratamento e de seguimento de pacientes com carcinoma espinocelular anal submetidos à derivação intestinal pré-QRT no ICESP-HCFMUSP.....20
- Figura 7** - Diagrama do estudo e casuística.....24
-

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Descrição de dados demográficos, do estadiamento do tumor e relativos à confecção do estoma.....	26
<b>Tabela 2</b> - Dados referentes ao tratamento, seguimento e à reconstrução dos estomas.....	28
<b>Tabela 3</b> - Descrição do desfecho do estoma segundo características de interesse e resultado dos testes estatísticos.....	30
<b>Tabela 4</b> - Revisão da literatura sobre derivação intestinal pré-QRT no CEC anal.....	36

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Curva ROC do tamanho amostral para discriminação de fechamento do estoma.....31
- Gráfico 2** - Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes.....32
- Gráfico 3** - Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes segundo o motivo do estoma.....32
-



## RESUMO

Sobrado LF. *Fatores de risco de colostomia definitiva em pacientes com carcinoma espinocelular anal derivados pré-quimiorradioterapia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** O carcinoma espinocelular (CEC) anal é um tumor relativamente raro mas de incidência crescente. O tratamento padrão com quimiorradioterapia (QRT) concomitante permite que muitos pacientes evitem a amputação abdominoperineal de reto e a colostomia definitiva. No entanto, tumores avançados podem se apresentar com complicações locais que requerem uma derivação intestinal previamente ao início da QRT. O desfecho destes estomas é incerto e pouco estudado na literatura. O objetivo deste estudo é avaliar os pacientes com CEC anal submetidos à derivação intestinal previamente à QRT em relação ao desfecho do estoma e aos fatores de risco associados à sua permanência definitiva. **Métodos:** Foi realizado estudo de coorte retrospectivo através de análise de prontuários de pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020, diagnosticados com CEC anal e submetidos à derivação intestinal previamente ao início da QRT com intuito curativo. Foram excluídos pacientes tratados com intuito paliativo. Foram avaliados dados demográficos, clínicos, do estadiamento do tumor, do tratamento oncológico, sobre o desfecho do estoma e as suas complicações a curto e longo prazo. Foram analisados a taxa de reversão dos estomas pré-QRT e os fatores de risco relacionados à sua permanência definitiva. **Resultados:** No período estudado foram tratados 651 pacientes com CEC anal no ICESP-HCFMUSP. Destes, 82 foram submetidos à derivação intestinal previamente à QRT, mas 17 foram excluídos deste estudo, sendo 11 por doença metastática ao diagnóstico e 6 por óbito antes de iniciar o tratamento oncológico. Ao final, 65 pacientes foram avaliados. Os motivos para confecção da colostomia foram obstrução intestinal (n=28, 43,1%), fístula retovaginal (n=13, 20%) e infecção perianal (n=24, 36,9%). Após seguimento médio de 35,8 ± 27,6 meses, 9 pacientes (13,8%) reconstruíram o trânsito intestinal. Em análise univariada, sexo masculino (p=0,013), baixo status funcional (ECOG ≥ 2) (p=0,023), tumores volumosos (p=0,045), infecção perianal (p=0,010), QT com cisplatina (p=0,047) e interrupções na RT por período maior que sete dias (p=0,010) foram fatores de risco de permanência definitiva do estoma. **Conclusão:** A maioria das colostomias realizadas pré-QRT nos pacientes com CEC anal são definitivas. Os fatores de risco associados à sua permanência são: sexo masculino, baixo status funcional (ECOG ≥ 2), tumores volumosos, derivação intestinal por infecção perianal, QT com cisplatina e interrupções na RT por período maior que 7 dias.

---

**Descritores:** Neoplasias do ânus; Carcinoma de células escamosas; Colostomia; Terapia neoadjuvante; Complicações pós-operatórias; Quimiorradioterapia; Resultado do tratamento; Fatores de risco.

---

## ABSTRACT

Sobrado LF. *Risk factors for a definitive colostomy in patients with squamous cell anal cancer and stomas formed before chemoradiation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo”; 2022.

**Introduction:** Squamous cell anal cancer (SCC) is a relatively rare gastrointestinal tumor although the incidence has increased over the last decades. The current standard of care is concurrent chemoradiation (CRT), which allows for tumor eradication while preserving the anal sphincter and possibly avoiding a definitive stoma. However, advanced tumors with local complications, such as intestinal obstruction, rectovaginal fistulas or perianal sepsis, may require pretreatment stomas in order to alleviate symptoms and avoid interruptions during CRT. The fate of pretreatment stomas is uncertain and limited data exist in the literature. The aim of this study is to evaluate the reversal rate of pretreatment stomas and the risk factors associated with a definitive stoma. **Methods:** This was a retrospective cohort study, which included patients treated at the Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) from January 2008 to December 2020, diagnosed with anal SCC, in whom a stoma was formed before CRT. Palliative patients were excluded. Demographic data, reason for stoma creation, tumor-related characteristics, chemotherapy regimen, radiotherapy dose and interruptions, reversal of the stoma, short- and long-term complications, and the risk factors associated with a definitive stoma were evaluated. **Results:** 651 patients with anal SCC were identified and 82 required pretreatment stomas. 17 were excluded, either due to metastatic disease (n=11) or death prior to initiating CRT (n=6). Finally, 65 patients were included. A stoma was needed for intestinal obstruction (n=28, 43.1%), rectovaginal fistula (n=13, 20%) and perianal sepsis (n=24, 36.9%). A total of 9 patients (13.8%) reversed their stomas after a mean follow-up of  $35.8 \pm 27.6$  months. In univariate analysis, male gender (p=0.013), low performance status (ECOG  $\geq 2$ ) (p=0.023), large tumors (p=0.045), perianal sepsis (p=0.010), cisplatin-based chemotherapy (p=0.047) and interruptions during RT for more than 7 days (p=0.010) were associated with a definitive stoma. **Conclusion:** Pretreatment stomas are unlikely to be reversed and the risk factors for a definitive stoma are: male gender, perianal sepsis, low performance status (ECOG  $\geq 2$ ), large tumors, cisplatin-based chemotherapy and interruptions during radiotherapy for more than 7 days.

**Descriptors:** Anus neoplasms; Squamous cell carcinoma; Colostomy; Neoadjuvant therapy; Postoperative complications; Chemoradiotherapy; Treatment outcome; Risk factors.

---

# ***1 INTRODUÇÃO***

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia e fatores de risco do CEC anal

O carcinoma espinocelular (CEC) anal é tumor relativamente raro e corresponde a cerca de 2% dos tumores gastrointestinais<sup>1</sup>. Apesar de pouco prevalente, entre os anos de 1996 e 2010, houve um aumento na incidência deste tumor no Brasil na ordem de 4% ao ano<sup>2</sup>, sendo responsável por 893 mortes no ano de 2019<sup>3</sup>.

Nos Estados Unidos da América, desde o ano de 2001 até 2015, foi registrado um aumento anual do número de casos de 2,7% e da mortalidade de 3,1%, atribuído ao alto número de casos em idosos e imunossuprimidos<sup>4</sup>, sendo que atualmente este câncer acomete aproximadamente duas pessoas a cada 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Aumento semelhante do número de casos também foi reportado no Canadá, Austrália e em países europeus<sup>6,7</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do CEC anal são bem definidos e incluem principalmente a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), em especial os subtipos de alto risco oncológico 16 e 18, o tabagismo e a imunossupressão crônica, seja em transplantados de órgãos sólidos ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>8</sup>. **Moniz et al.**<sup>9</sup>, em estudo realizado no ICESP-HCFMUSP, mostraram que em nosso meio 70,1% dos pacientes com CEC anal estão infectados pelo HPV, sendo o subtipo 16 o mais prevalente. Outros estudos populacionais mostram a presença do HPV em mais de 90% dos CEC anais<sup>10</sup>.

---

As causas para o aumento da incidência deste câncer ainda não são totalmente esclarecidas, mas considera-se que o aumento do número de pacientes infectados pelo HIV e a persistência da infecção pelo HPV podem justificar estes números<sup>11</sup>. Futuramente, espera-se que a vacinação em larga escala para o HPV possa contribuir para diminuir a incidência deste câncer, embora ainda não haja dados mostrando esta tendência<sup>7</sup>.

Atualmente, no Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a vacinação para o HPV com a vacina quadrivalente em meninas entre 9 e 14 anos e em meninos entre 11 e 14 anos. Além disso, recomenda-se a vacinação para os homens imunossuprimidos até os 26 anos de idade e para as mulheres até os 45 anos<sup>12</sup>.

## **1.2 Aspectos histopatológicos**

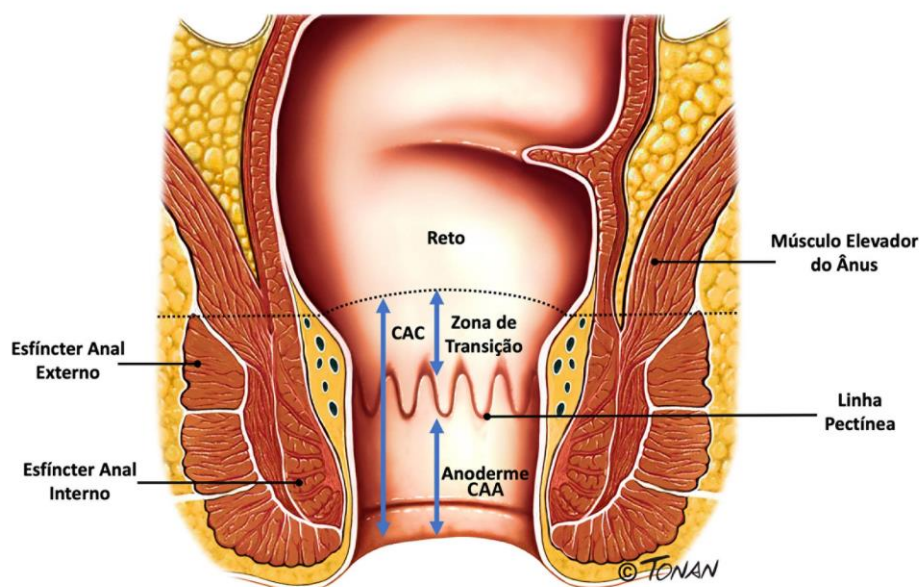
O CEC corresponde a mais de 80% dos tumores do canal anal<sup>11</sup>. Outros tipos histológicos menos frequentes incluem: adenocarcinoma, melanoma, tumores neuroendócrinos e tumores estromais. A distinção histopatológica é de grande importância pois o tratamento e o prognóstico são distintos<sup>8</sup>.

Historicamente, eram reconhecidos diferentes subtipos histológicos de CEC anal, como os tumores queratinizantes e os basalóides, também referidos como cloacogênicos<sup>13</sup>. No entanto, esta distinção não é mais utilizada, pois é frequente a coexistência de múltiplos subtipos histológicos no mesmo tumor e esta diferenciação não interfere no tratamento ou no prognóstico<sup>14,15</sup>.

---

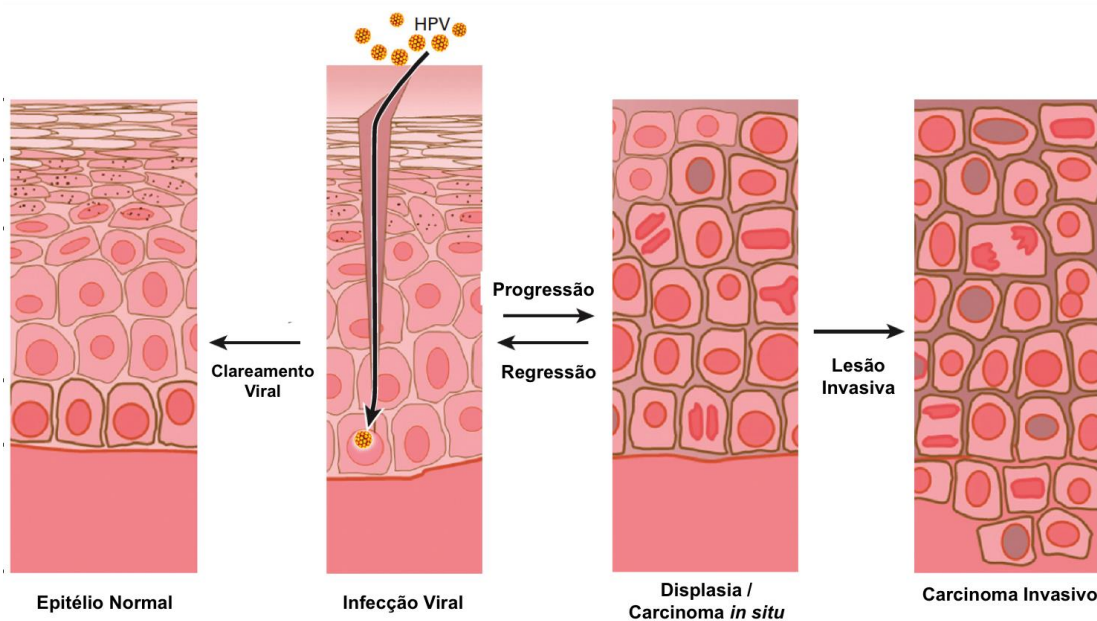
### 1.3 Anatomia do canal anal

O canal anal corresponde à porção final do trato gastrointestinal. Se inicia na região distal do reto, na porção superior do complexo esfinteriano (anel anorretal), e termina na margem anal, tendo entre 2,5 a 5 cm de extensão e denominado de canal anal cirúrgico (CAC)<sup>16</sup>. Sua função principal é de continência anal através da contração da musculatura esfinteriana. Com relação ao seu revestimento, de proximal para distal, é composto pelo epitélio colunar do reto, pelo epitélio de transição localizado proximal à linha pectínea, e mais distalmente, pelo epitélio escamoso não queratinizado, em região de pele não recoberta por pelos e denominada de anoderme, que corresponde ao canal anal anatômico (CAA) (Figura 1).



**Figura 1** - Anatomia do canal anal. CAA: Canal anal anatômico. CAC: Canal anal cirúrgico.

O epitélio de transição é de particular importância pois compreende uma região de metaplasia susceptível à infecção pelo HPV. A expressão de oncoproteínas virais associada à infecção crônica podem levar à degeneração displásica e mais raramente à progressão para o carcinoma invasivo<sup>17,18</sup> (Figura 2).



**Fonte:** Adaptado de J Clin Oncol. 2011;29(13):1785-1794. Hellner K, Münger K. Human papillomaviruses as therapeutic targets in human cancer. 2011. Reproduzido com a permissão de Wolter Kluwer Health Inc.<sup>18</sup>

**Figura 2 -** História natural da infecção do epitélio anal pelo HPV e possível progressão para displasia e carcinoma espinocelular invasivo.

O canal anal tem vascularização abundante e recebe fluxo sanguíneo da artéria mesentérica inferior através da artéria retal superior, e de ramos da artéria ilíaca interna, através das artérias retais médias e inferiores. A



drenagem venosa ocorre tanto pelo sistema portal quanto sistêmico, através de tributárias da veia mesentérica inferior e das veias ilíacas, respectivamente<sup>16</sup>.

Com relação à drenagem linfonodal, tumores acima da linha pectínea drenam para os linfonodos do mesorreto e ilíacos internos, enquanto tumores abaixo da linha pectínea se disseminam preferencialmente para os linfonodos inguinais<sup>16</sup>.

#### **1.4 Terminologia**

O CEC anal pode ser dividido entre tumores do canal anal e perianais. Os tumores do canal anal são aqueles que não podem ser totalmente visualizados com o simples afastamento das nádegas, visto que se insinuem para dentro do ânus. Os tumores perianais são completamente visualizados com o afastamento das nádegas e portanto não se insinuem para dentro do canal anal. Tumores que distam lateralmente mais de 5 cm da margem anal são definidos como tumores cutâneos e não são classificados como CEC anais<sup>14</sup>.

A implicação clínica desta distinção para os tumores localmente avançados é limitada, visto que tanto os tumores do canal anal quanto os perianais são tratados de maneira similar. Isto se torna mais relevante para os tumores precoces, uma vez que lesões perianais pequenas podem ser tratadas cirurgicamente com ressecção local<sup>19</sup>, mas que compreendem a minoria dos casos em nosso serviço.

---

## **1.5 Quadro clínico**

O sintoma inicial mais frequente do CEC anal é o sangramento, presente em cerca de 45% dos pacientes. Dor e sensação de nódulo anal são referidos por até 30% dos pacientes, enquanto outros 20% são assintomáticos<sup>20</sup>. Por se tratar de sintomas comuns a outras patologias anorretais benignas mais prevalentes, como a doença hemorroidária e a fissura anal, ocasionalmente o diagnóstico diferencial com o CEC anal é feito tardiamente, o que traz implicações no estadiamento e no prognóstico.

## **1.6 Diagnóstico e estadiamento**

O diagnóstico do CEC anal é feito através de estudo endoscópico com biópsia e confirmação anatomopatológica. Deve-se realizar exame físico, coloproctológico e ginecológico para avaliar a extensão local da doença, a invasão de órgãos adjacentes e lesões ginecológicas sincrônicas, que compartilham os mesmos fatores de risco. No exame físico também deve-se atentar para linfonodomegalias inguinais<sup>14</sup>.

O estadiamento radiológico inclui ressonância magnética (RM) de pelve e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen. Recomenda-se também a sorologia para o HIV em pacientes sem diagnóstico prévio<sup>14,21-23</sup>

---

## 1.7 Evolução do tratamento

Historicamente, o tratamento de escolha para o CEC anal era a amputação abdominoperineal de reto (AAPR)<sup>24,25</sup>. No entanto, a alta morbidade cirúrgica, associada ao risco elevado de recorrência local e a colostomia definitiva em todos os casos<sup>24,26</sup>, fizeram com que se buscassem novas formas de tratamento.

**Nigro et al.**<sup>27</sup>, em 1974, baseados em estudos prévios que utilizaram tratamento combinado de quimiorradioterapia (QRT) para tumores irresecáveis, propuseram a QRT seguida de AAPR para três pacientes diagnosticados com CEC anal em sua clínica. Dois pacientes foram operados, e, para a sua surpresa, não havia evidência de neoplasia no exame anatomopatológico. O terceiro paciente recusou-se a realizar a AAPR e permaneceu em seguimento sem evidência de doença. Os autores concluíram que o tratamento combinado poderia ser uma alternativa à cirurgia para o CEC anal. Em estudo posterior com um maior número de pacientes, os autores confirmaram os bons resultados e concluíram que a QRT deveria ser o tratamento de escolha para este câncer, sendo a AAPR restrita aos casos de doença residual após o tratamento combinado<sup>28</sup>.

Apesar de nenhum ensaio clínico randomizado ter comparado diretamente a AAPR com a QRT, este esquema de terapia multimodal foi rapidamente aceito como o tratamento padrão-ouro para este tipo de câncer, tanto pelos bons resultados oncológicos quanto pela possibilidade de preservação esfinteriana, evitando-se assim a morbidade cirúrgica da

---

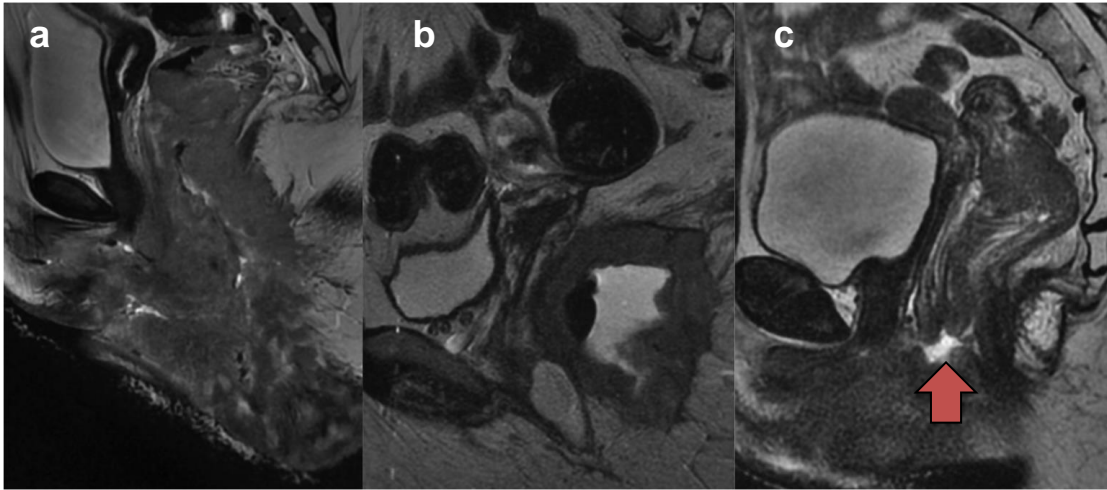
AAPR<sup>14,21-23</sup>. **Correa et al.**<sup>29</sup>, em estudo brasileiro que incluiu 111 pacientes com CEC anal submetidos à AAPR ou exenteração pélvica após falha da QRT, constataram que o tempo médio de internação pós-operatório era de 14 dias e a morbidade cirúrgica de 64,9%, majoritariamente composta por complicações perineais, demonstrando a complexidade desta operação.

Nas últimas décadas, foram realizados seis ensaios clínicos randomizados de fase 3 avaliando diferentes esquemas de quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), visando diminuir a toxicidade do tratamento e aumentar as taxas de resposta<sup>30-35</sup>. Atualmente, preconiza-se como tratamento padrão a RT em dose mínima de 45 Gy, incluindo a irradiação da pelve e dos linfonodos inguinais, além da QT com mitomicina-c ou cisplatina associada ao 5-fluorouracil (5-FU) ou a capecitabina oral<sup>14,21-23</sup>.

### **1.8 Derivação intestinal pré-quimiorradioterapia**

Apesar dos avanços no tratamento oncológico terem permitido que muitos pacientes evitassem de princípio o tratamento cirúrgico, ocasionalmente, os tumores localmente avançados se apresentam com complicações locais e necessitam de derivação intestinal antes do início da QRT. Isto ocorre principalmente nos pacientes com sintomas de obstrução intestinal por tumores volumosos (Figura 3a), infecções perianais causadas por destruição tecidual local (Figura 3b) ou infiltração posterior da vagina ocasionado fístulas retovaginais (Figura 3c). Tais complicações tornam o tratamento com QRT impraticável sem a realização de um estoma prévio, mais comumente uma colostomia.

---



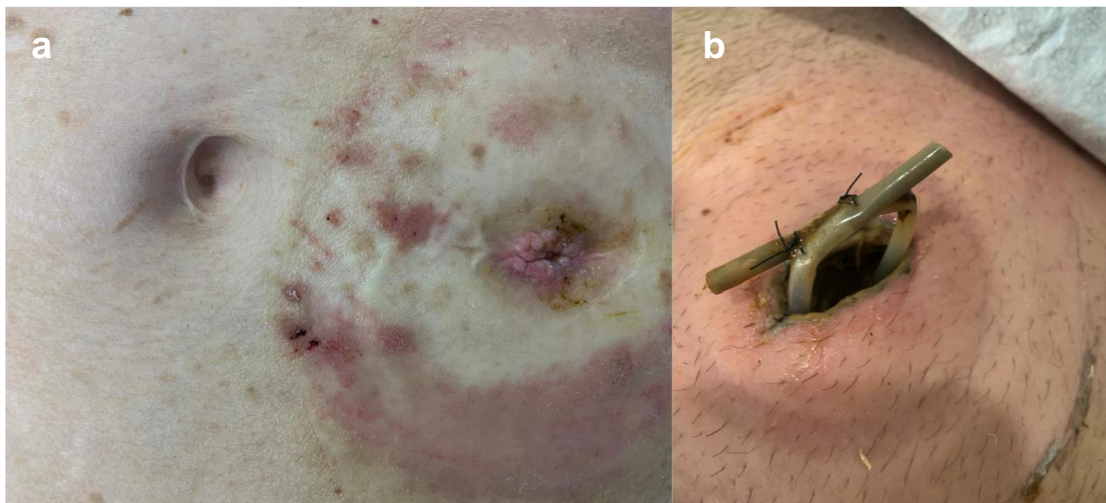
**Figura 3** - Exames de estadiamento locoregional com ressonância magnética de pelve pré-QRT mostrando: CEC anal volumoso causando obstrução intestinal **(a)**, tumor com abscesso e coleção líquida **(b)** e infiltração tumoral da parede posterior da vagina com trajeto fistuloso (seta) **(c)** (imagens ICESP-HCFMUSP).

Nos trabalhos que avaliaram a derivação intestinal pré-QRT no CEC anal, têm-se que a taxa de pacientes que necessita de estoma varia entre 9% e 51%<sup>36-40</sup>. Nestes casos, a colostomia tem dois objetivos: aliviar a sintomatologia do paciente e evitar interrupções durante a RT, que impactam negativamente o resultado oncológico<sup>41,42</sup>.

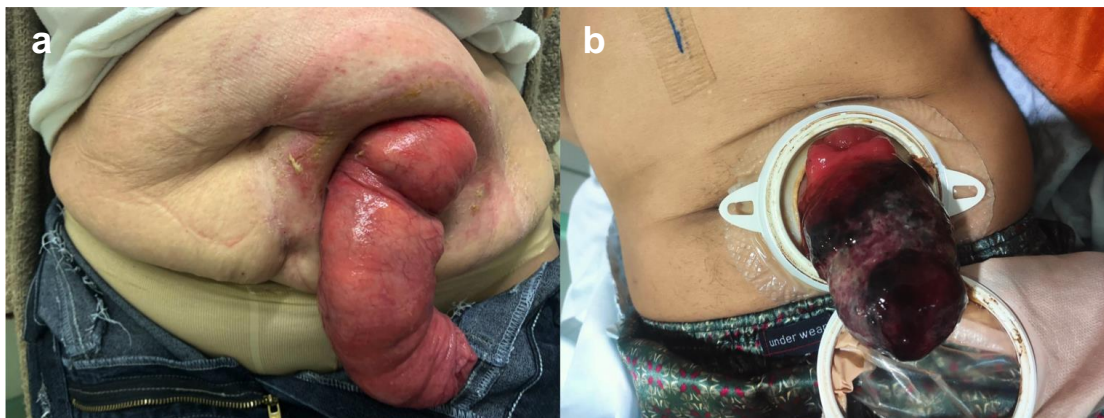
Apesar de a derivação intestinal possibilitar, em casos selecionados, o alívio de sintomas, sabe-se que as complicações decorrentes de um estoma são frequentes, tanto na sua confecção quanto na sua reconstrução<sup>43</sup>. **Pokorny et al.**<sup>44</sup>, avaliaram retrospectivamente 533 pacientes submetidos à reconstrução de trânsito e reportaram 20% de complicações pós-operatórias,

sendo fístula da anastomose e infecção de pele as complicações mais comuns. Os autores também reportaram 3% de mortalidade em sua série, concluindo que este não era um procedimento simples.

Neste aspecto, ao indicar a derivação intestinal, deve-se considerar os seus potenciais benefícios, o risco de complicações e as chances de reversão. Estes dados devem ser expostos ao paciente para que seja tomada uma decisão compartilhada. Nas figuras 4 e 5 podemos ver algumas complicações decorrentes de estomas notadas no ambulatório do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP).



**Figura 4 -** Imagens de pacientes em seguimento no ambulatório de Coloproctologia do ICESP-HCFMUSP mostrando estenose do estoma **(a)** e desabamento **(b)** (imagens ICESP-HCFMUSP).



**Figura 5** - Imagens de pacientes em seguimento no ambulatório de Coloproctologia do ICESP-HCFMUSP mostrando prolapso do estoma **(a)** e prolapso com isquemia de alça intestinal **(b)** (imagens ICESP-HCFMUSP).

Para o nosso conhecimento, há poucos trabalhos na literatura que avaliaram o desfecho das derivações intestinais realizadas pré-QRT no CEC anal<sup>36-40</sup>. Em nosso meio, não há dados relativos ao número de pacientes que necessitam de derivação pré-QRT, tampouco sobre a taxa de reversão destes estomas ou sobre os fatores de risco associados à sua permanência definitiva.

Sabe-se que derivações intestinais, ainda que a princípio consideradas temporárias, frequentemente não são reconstruídas<sup>45</sup>. No caso do CEC anal, soma-se a destruição do complexo esfinteriano pela invasão tumoral e os efeitos deletérios da radioterapia<sup>46</sup>. Estudo estadunidense que avaliou quais eram as prioridades dos pacientes submetidos a cirurgias colorretais, concluiu que, do ponto de vista do paciente, evitar o estoma era considerado mais importante do que o desfecho oncológico<sup>47</sup>.

## 1.9 Justificativa do estudo

Em nossa experiência clínica no ICESP-HCFMUSP, ocasionalmente nos deparamos com pacientes que obtiveram resposta clínica completa à QRT, mas que se veem frustrados pela impossibilidade de reconstrução do trânsito intestinal. Isto decorre principalmente de sequelas locais pela invasão tumoral ou secundárias à toxicidade da RT, como estenose anal, fístula persistente ou ânus hipotônico. Infelizmente, alguns pacientes relatam que não tinham clareza sobre as baixas chances de reversão do estoma no momento de sua confecção.

Do ponto de vista prático, compreender qual o número de pacientes que necessitam de derivação intestinal pré-QRT, a taxa de reversão, e os fatores de risco associados à permanência definitiva do estoma, permite ponderar sobre as suas indicações, orientar os pacientes sobre o seu prognóstico, e assim estabelecer expectativas sinceras sobre o tratamento.

Iniciamos esta investigação com a impressão clínica que a maioria dos estomas não são reconstruídos após o término da QRT. Isso nos estimulou a analisar as características demográficas dos pacientes, dados relacionados à apresentação clínica do tumor e ao tratamento que se associam com a permanência definitiva do estoma.

---



## ***2 OBJETIVOS***

---

## 2 OBJETIVOS

Avaliar:

- a) A taxa de reversão dos estomas confeccionados pré-QRT nos pacientes com CEC anal.
  - b) Os fatores de risco associados à permanência definitiva dos estomas.
-

# **3 MÉTODOS**

---

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Descrição do estudo**

Estudo de coorte retrospectivo. Avaliou-se a taxa de reversão das derivações intestinais pré-QRT nos pacientes com CEC anal e os fatores de risco associados à sua permanência definitiva.

### **3.2 Local do estudo**

Os dados foram coletados através de base de dados eletrônica do serviço de Cirurgia de Cólon, Reto e Ânus do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP).

### **3.3 Período do estudo**

Foram avaliados todos os pacientes com CEC anal tratados no ICESP-HCFMUSP no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020.

### **3.4 Aspectos éticos**

Não houve necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes. Todos os dados necessários para a realização

---

deste estudo estavam disponíveis em base de dados do ICESP-HCFMUSP. Os pesquisadores envolvidos no projeto não têm conflitos de interesse relacionados ao tema da pesquisa.

O projeto foi aprovado no comitê de ética dos Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e está registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 46258221.4.0000.0068 (Anexo A).

### **3.5 Critérios de seleção dos pacientes**

Para inclusão neste estudo o paciente deveria preencher todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão.

#### **3.5.1 Critérios de inclusão**

- CEC anal confirmado por biópsia e exame anatomopatológico
- Derivação intestinal realizada previamente ao tratamento oncológico
- Tratamento com intenção curativa

#### **3.5.2 Critérios de exclusão**

- Doença metastática antes do início do tratamento oncológico
  - Óbito antes de iniciar a QRT
-

### **3.6 Tratamento e seguimento do CEC anal**

O tratamento com intenção curativa de um paciente com CEC anal inclui radioterapia (RT) associado à quimioterapia (QT)<sup>23</sup> (Figura 6). O regime de quimioterapia padrão inclui a mitomicina-c na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> em dose única associado ao 5-fluourouracil (5-FU) infusional (1000 mg/m<sup>2</sup>) na primeira e quinta semanas ou a cisplatina endovenosa (60 mg/m<sup>2</sup>) em duas doses associado ao 5-FU ou à capecitabina oral na dose de 825 mg/m<sup>2</sup> nos dias da semana durante a RT. Pacientes com baixo status clínico podem receber 5-FU em monoterapia a critério da equipe de oncologia clínica. O tratamento com RT inclui entre 28 a 30 sessões com o objetivo de atingir a dose de 45 a 54 Grays (Gy). O tratamento é realizado por equipe multidisciplinar especializada em câncer que incluiu em todos os casos cirurgiões colorretais, oncologistas clínicos e radioterapeutas.

---



**Figura 6** - Esquema de tratamento e de seguimento de pacientes com carcinoma espinocelular anal submetidos à derivação intestinal pré-QRT no ICESP-HCFMUSP.

### 3.7 Dados Coletados

Todos os pacientes foram avaliados com exame físico geral, exame coloproctológico e estadiamento com métodos de imagem.

Em relação aos dados pré-operatórios, foram avaliados: idade no momento da confecção do estoma, sexo, tabagismo, infecção pelo HIV, status funcional através da escala de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Anexo B), exame de imagem utilizado para estadiamento,

tamanho do tumor medido no maior diâmetro por exame de imagem, grau de diferenciação tumoral e motivo para a derivação intestinal. O estadiamento dos tumores foi realizado segundo a classificação TNM da AJCC 8ª edição<sup>48</sup> (Anexo C) e os pacientes com acometimento linfonodal (N1a, N1b e N1c) foram reportados de maneira conjunta como estadiamento N1.

Em relação ao procedimento cirúrgico de confecção do estoma, avaliamos: via de acesso cirúrgica (aberta ou laparoscópica), tipo de estoma, complicações cirúrgicas precoces e tardias, definidas como até trinta dias de pós-operatório e após esse período, respectivamente.

Com relação ao tratamento oncológico, analisamos: dose de radioterapia (RT), esquema de quimioterapia (QT), tempo de duração da QRT e se houve interrupções maiores que sete dias durante o tratamento.

Durante o seguimento, foram avaliados: resultado da QRT até 6 meses após o seu término (resposta completa ou incompleta), desfecho do estoma determinado na última consulta médica (reconstrução ou permanência do estoma), motivo para a não reconstrução, complicações do estoma e o desfecho oncológico.

### **3.8 Análise estatística**

As medidas qualitativas avaliadas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas para todos os pacientes e as características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

---



Foram descritos os fechamentos da colostomia segundo cada característica qualitativa de interesse e verificada a sua associação através dos testes exatos de Fisher ou razão de verossimilhanças. As variáveis quantitativas foram comparadas segundo o fechamento da colostomia com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney<sup>49</sup>. Os tempos de sobrevida global e segundo motivo do estoma foram estimados com uso da função Kaplan-Meier e comparadas as sobrevidas com uso do teste log-rank<sup>50</sup>. Foi criada a curva ROC para estabelecer o melhor ponto de corte para discriminar o fechamento da colostomia em relação ao tamanho tumoral e extraídas a sensibilidade e a especificidade referente ao ponto estabelecido.

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 22.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2010 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

---

# ***4 RESULTADOS***

---

## 4 RESULTADOS

No período estudado, foram tratados 651 pacientes com CEC anal no ICESP-HCFMUSP. Um total de 82 pacientes foi submetido à derivação intestinal previamente à QRT, sendo 17 excluídos deste estudo, 11 por doença metastática ao diagnóstico e 6 por óbito antes de iniciar o tratamento oncológico. Ao final, 65 pacientes foram incluídos e 9 reconstruíram o trânsito intestinal após seguimento médio de  $35,8 \pm 27,6$  meses (Figura 7).

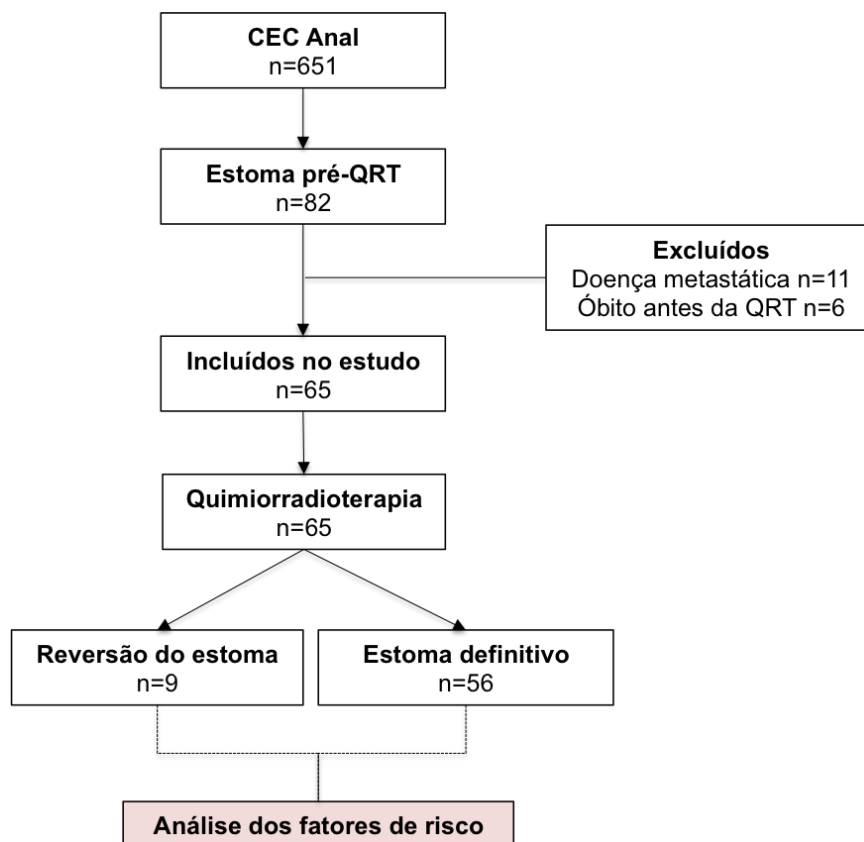


Figura 7 - Diagrama do estudo e casuística.

As características demográficas, dados referentes ao estadiamento do tumor e o motivo para a derivação intestinal estão sumarizados na Tabela 1. Todos os pacientes realizaram exames de imagem de estadiamento com tomografia (TC) de tórax, abdome e pelve e em 89,2% (n=58) foi realizada também ressonância magnética (RM) de pelve.

---

**Tabela 1** - Descrição de dados demográficos, do estadiamento do tumor e relativos à confecção do estoma.

Variável	Descrição, n (%) (n=65)
<b>Idade (anos)</b>	
média ± DP	57,9 ± 11,6
mediana (mín.; máx.)	58 (30; 86)
<b>Sexo</b>	
Feminino	43 (66,2)
Masculino	22 (33,8)
<b>Infecção pelo HIV</b>	
Não	50 (76,9)
Sim	15 (23,1)
<b>Tabagismo*</b>	
Não	26 (44,1)
Sim	33 (55,9)
<b>ECOG</b>	
0 ou 1	43 (66,2)
≥ 2	22 (33,8)
<b>Grau de diferenciação tumoral*</b>	
Bem diferenciado	6 (11,5)
Moderadamente diferenciado	29 (55,8)
Pouco diferenciado	17 (32,7)
<b>Tamanho do tumor (cm)</b>	
média ± DP	8,5 ± 2,6
mediana (mín.; máx.)	8 (3,7; 16)
<b>Estadio T</b>	
T2	2 (3,1)
T3	14 (21,5)
T4	49 (75,4)
<b>Estadio N</b>	
N0	21 (32,3)
N1	44 (67,7)
<b>Indicação do estoma</b>	
Fístula retovaginal	13 (20)
Infecção perianal	24 (36,9)
Obstrução intestinal	28 (43,1)
<b>Tipo de estoma</b>	
Transversostomia em alça	5 (7,7)
Sigmoidostomia em alça	60 (92,3)
<b>Via de acesso cirúrgica</b>	
Aberta	35 (53,8)
Videolaparoscópica	30 (46,2)

\*Nem todas as informações estavam disponíveis para todos os pacientes.

Fonte: ICESP-HCFMUSP.

Nota: pacientes tratados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020.

Três pacientes (4,6%) também apresentavam queixa de incontinência anal leve ao diagnóstico, mas que não foi considerado o motivo principal para a derivação intestinal, pois dois deles também apresentavam infecção perianal e um fístula retovaginal. Ocorreram cinco (7,7%) complicações cirúrgicas precoces, incluindo três desabamentos da colostomia e duas obstruções intestinais por estenose do estoma. Todos foram reoperados para reconfeção do estoma e evoluíram sem intercorrências. Não houve óbitos relacionados à confecção do estoma ou à reoperação.

Dados referentes ao tratamento cirúrgico e à QRT estão descritos na Tabela 2. Todos os pacientes receberam RT e sete pacientes (10,8%) não receberam QT em razão do baixo status funcional. Sete pacientes não completaram a QRT, sendo três por óbito relacionado a complicações infecciosas, dois por faltas às sessões, um por radiodermite e outro por razões não esclarecidas.

---

**Tabela 2 -** Dados referentes ao tratamento, seguimento e à reconstrução dos estomas.

Variável	Descrição, n (%) (n=65)
<b>Regime de QT</b>	
Nenhum	7 (10,8)
5-FU	8 (12,3)
Cisplatina + 5-FU ou Capecitabina	30 (46,2)
Mitomicina + 5-FU	20 (30,8)
<b>Dose de RT</b>	
< 45 Gy	7 (10,8)
≥ 45 Gy	58 (89,2)
<b>Interrupção na RT (&gt; 7 dias)</b>	
Não	40 (61,5)
Sim	25 (38,5)
<b>Duração da QRT (dias)</b>	
média ± DP	46,6 ± 17,9
mediana (mín.; máx.)	47 (16; 131)
<b>Resposta clínica</b>	
Resposta completa	35 (53,8)
Resposta incompleta	30 (46,2)
<b>Reconstrução do estoma</b>	
Não	56 (86,2)
Sim	9 (13,8)
<b>Motivo de permanência do estoma</b>	
Persistência ou recorrência de doença	33 (58,9)
Resgate cirúrgico	10 (17,9)
Estenose anal	4 (7,1)
Hipotonia anal	3 (5,4)
Fístula persistente	5 (8,9)
Baixo status funcional	1 (1,8)
<b>Complicação tardia do estoma</b>	
Não	49 (75,4)
Sim	16 (24,6)
<b>Qual complicação</b>	
Hérnia	11 (64,7)
Prolapso	3 (17,6)
Hérnia e prolapso	1 (5,9)
Estenose do estoma	1 (5,9)
<b>Estado atual</b>	
Vivo sem doença	22 (33,8)
Vivo com doença	5 (7,7)
Óbito	38 (58,5)
<b>Tempo seguimento desde a colostomia (meses)</b>	
média ± DP	35,8 ± 27,6
mediana (mín.; máx.)	23,1 (2,1; 102,4)

Fonte: ICESP-HCFMUSP.

Nota: pacientes tratados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020.

A Tabela 3 compara os pacientes que reconstruíram o trânsito intestinal e os que mantiveram o estoma. Os fatores de risco para a permanência definitiva do estoma foram: sexo masculino ( $p=0,013$ ), baixo status funcional (ECOG  $\geq 2$ ) ( $p=0,023$ ), tumores volumosos ( $p=0,045$ ), infecção perianal ( $p=0,010$ ), QT com cisplatina ( $p=0,047$ ) e interrupções na RT por período maior que sete dias ( $p=0,010$ ).

O tamanho tumoral que mais discriminou os pacientes que reconstruíram ou mantiveram o estoma foi 7,9 cm, com sensibilidade de 65,5% e especificidade de 66,7% (Gráfico 1). Nenhum paciente com tumor maior que 9 cm reconstruiu o estoma.

---



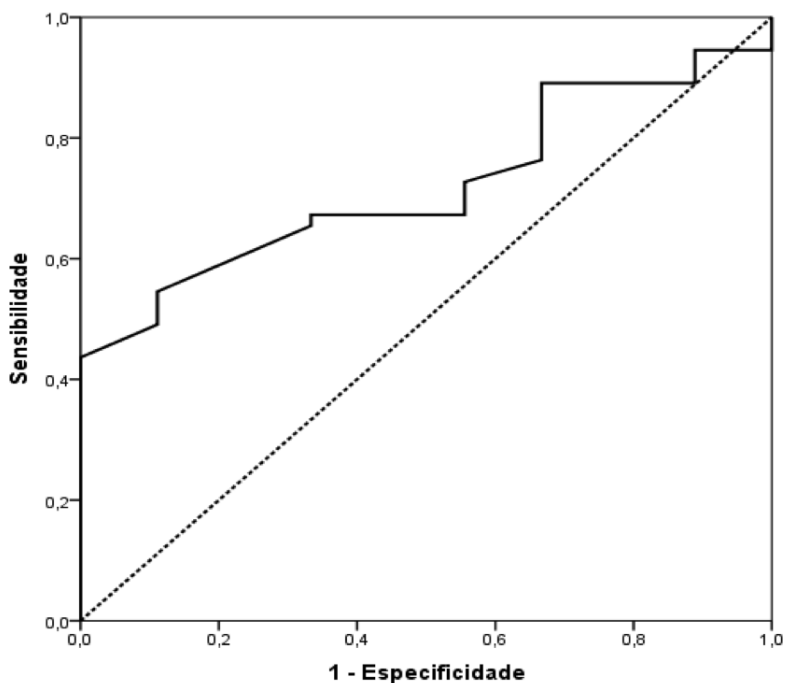
**Tabela 3 -** Descrição do desfecho do estoma segundo características de interesse e resultado dos testes estatísticos.

Variável	Reconstrução do estoma, n (%)		p
	Não (n=56)	Sim (n=9)	
<b>Idade (anos)</b>			0,626**
média ± DP	57,6 ± 12,1	59,7 ± 8	
mediana (mín.; máx.)	57 (30; 86)	60 (48; 72)	
<b>Sexo</b>			<b>0,023</b>
Feminino	34 (79,1)	9 (20,9)	
Masculino	22 (100)	0 (0)	
<b>Infecção pelo HIV</b>			0,103
Não	41 (82)	9 (18)	
Sim	15 (100)	0 (0)	
<b>Tabagismo</b>			>0,999
Não	22 (84,6)	4 (15,4)	
Sim	28 (84,8)	5 (15,2)	
<b>ECOG</b>			<b>0,023</b>
0 ou 1	34 (79,1)	9 (20,9)	
≥ 2	22 (100)	0 (0)	
<b>Grau de diferenciação tumoral</b>			0,357#
Bem diferenciado	6 (100)	0 (0)	
Moderadamente diferenciado	26 (89,7)	3 (10,3)	
Pouco diferenciado	14 (82,4)	3 (17,6)	
<b>Tamanho do tumor (cm)</b>			<b>0,045**</b>
média ± DP	8,8 ± 2,7	6,9 ± 1,5	
mediana (mín.; máx.)	8,5 (3,7; 16)	7,5 (4,5; 9)	
<b>Estadio T</b>			0,739#
T2	2 (100)	0 (0)	
T3	12 (85,7)	2 (14,3)	
T4	42 (85,7)	7 (14,3)	
<b>Estadio N</b>			0,455
N0	17 (81)	4 (19)	
N1	39 (88,6)	5 (11,4)	
<b>Indicação do estoma</b>			<b>0,010#</b>
Fístula retovaginal	10 (76,9)	3 (23,1)	
Infecção perianal	24 (100)	0 (0)	
Obstrução intestinal	22 (78,6)	6 (21,4)	
<b>Duração da QRT (dias)</b>			0,536£
média ± DP	46,8 ± 19,2	45,7 ± 4,8	
mediana (mín.; máx.)	47,5 (16; 131)	45 (39; 52)	
<b>Regime de QT</b>			<b>0,047#</b>
5-FU	8 (100)	0 (0)	
Cisplatina + 5-FU ou Capecitabina	27 (90)	3 (10)	
Mitomomicina + 5-FU	14 (70)	6 (30)	
<b>Dose de RT</b>			0,580
< 45 Gy	7 (100)	0 (0)	
≥ 45 Gy	49 (84,5)	9 (15,5)	
<b>Interrupção na RT (&gt; 7 dias)</b>			<b>0,010</b>
Não	31 (77,5)	9 (22,5)	
Sim	25 (100)	0 (0)	

Testes exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; \*\* Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney.

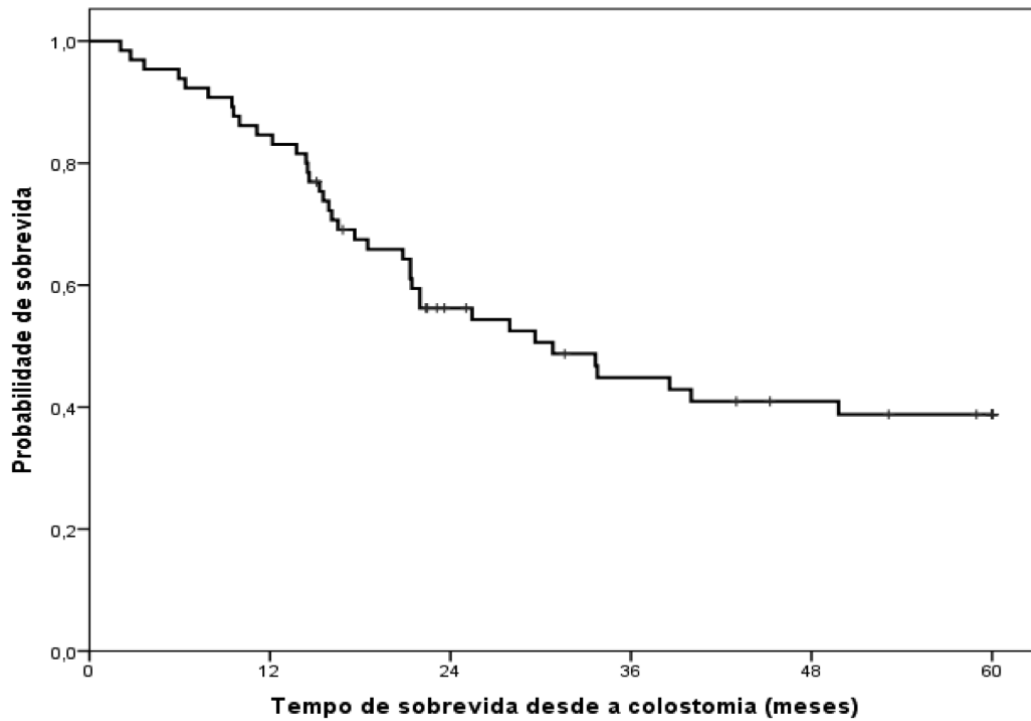
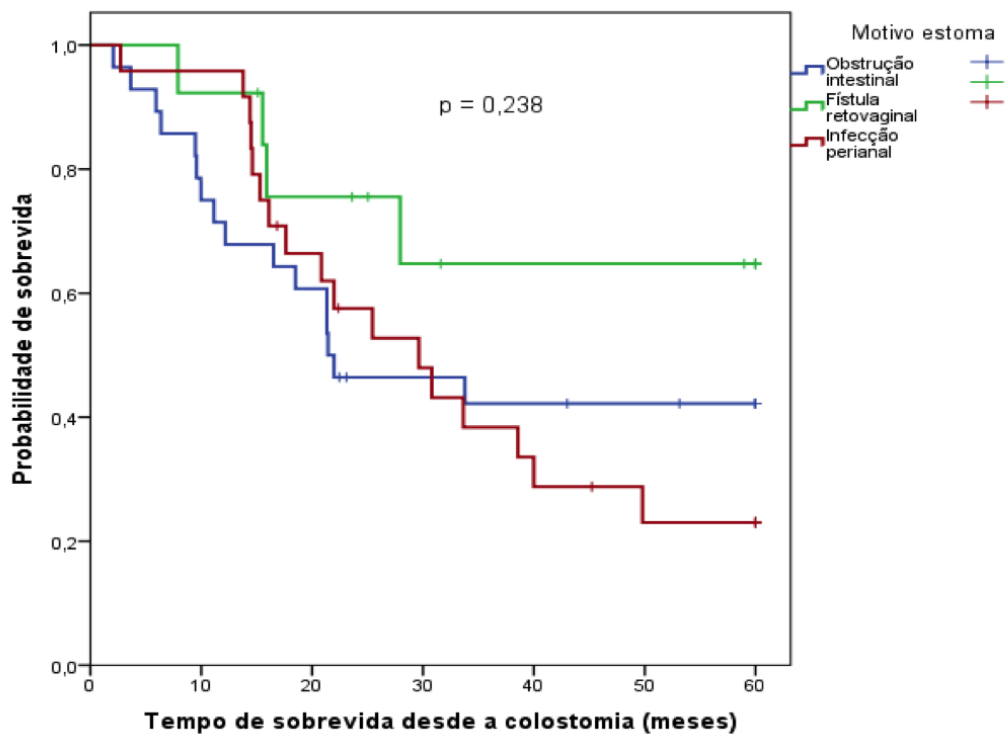
Fonte: ICESP-HCFMUSP.

Nota: pacientes tratados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020.



**Gráfico 1** - Curva ROC do tamanho amostral para discriminação de fechamento do estoma.

Com relação à reconstrução de trânsito, não houve complicações cirúrgicas precoces ou óbitos, mas um paciente evoluiu com hérnia incisional e aguarda correção cirúrgica. Quatro pacientes evoluíram com disfunção evacuatória, sendo três com incontinência anal leve e um com incontinência grave necessitando do uso de fralda. Nos três pacientes derivados por fístula retovaginal que reconstruíram o trânsito, dois tiveram fechamento espontâneo da fístula após a QRT e um permaneceu com fístula puntiforme e escapes ocasionais de flatos. Nenhum paciente necessitou refazer o estoma após a reconstrução de trânsito. A sobrevida global após 5 anos de seguimento foi de 38,8% (Gráfico 2). A análise de sobrevida segundo o motivo do estoma não revelou diferença estatística ( $p=0,238$ ) (Gráfico 3).

**Gráfico 2 -** Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes.**Gráfico 3 -** Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes segundo o motivo de estoma.

# **5 DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a maioria dos estomas realizados pré-QRT no CEC anal são definitivos. Os principais achados foram os fatores de risco relacionados à permanência definitiva do estoma, são eles: sexo masculino, baixo status funcional (ECOG  $\geq$  2), tumores volumosos, derivação intestinal por infecção perianal, QT com cisplatina e interrupções na RT por período maior que sete dias.

Há uma carência de dados na literatura a respeito das colostomias pré-QRT, tanto com relação às suas indicações, ao seu desfecho e aos fatores de risco de estoma definitivo. Do ponto de vista clínico, compreender estes dados auxiliaria na melhor indicação destes estomas, no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e permitiria um consentimento esclarecido dos pacientes sobre as chances de reversão do estoma.

Durante o período do nosso estudo foram tratados 651 pacientes com CEC anal no ICESP-HCFMUSP sendo que 10% foram submetido à derivação intestinal pré-QRT com intenção curativa. Apesar de inicialmente considerados estomas temporários, apenas 13,8% reconstruíram o trânsito. Nota-se que esta é uma casuística de tumores localmente avançados, sendo 96,9% classificados como T3 ou T4, 67,7% com linfonodos acometidos e todos com alguma complicação que justificou a derivação intestinal.

Na literatura, têm-se que a taxa de derivação pré-QRT varia entre 9% e 51% e as chances de reversão entre 5 e 48%<sup>36-40</sup>. Esta ampla diferença decorre de casuísticas heterogêneas que incluem frequências distintas de

---

tumores localmente avançados e indicações cirúrgicas diversas. Algumas destas séries não reportam o estadiamento dos tumores submetidos à derivação<sup>36,38-40</sup> e tampouco as indicações para estes estomas<sup>38</sup>, o que dificulta a interpretação detalhada destes dados (Tabela 4).

---

**Tabela 4 -** Revisão da literatura sobre derivação intestinal pré-QRT no CEC anal.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Total de pacientes, n	Estoma pré-QRT, n (%)	Estadiamento T, n (%)	Indicações cirúrgicas, n	Reversão do estoma, n (%)	Fatores de risco de permanência do estoma formado pré-QRT
Sunesen et al. <sup>36</sup> (2011)	Retrospectivo	235	20 (9%)	NR	Envolvimento vaginal, 6 Lesão circunferencial, 4 Abscesso perianal, 4 Alteração função anorretal, 5 Desconhecido, 1	1 (5%)	Tumor > 6 cm*
Cooper et al. <sup>37</sup> (2012)	Retrospectivo	344	35 (10%)	T2, 2 (5,7%) T3, 17 (48,6%) T4, 16 (45,7%)	Fístula retovaginal, 15 Incontinência, 7 Dor, diarreia e incontinência, 6 Abscesso perianal, 4 Risco de fístula e incontinência, 2 Risco de fístula e obstrução, 1	7 (20%)	NR
Glynn-Jones et al. <sup>38</sup> (2014)	Análise <i>post-hoc</i>	884	118 (13%)	87% T3 ou T4**	NR	57 (48%)	NR
Poynter et al. <sup>39</sup> (2017)	Retrospectivo	76	39 (51%)	NR	Tumor anterior em mulher, 20 Infiltração da vagina, 10 Obstrução intestinal, 8 Incontinência fecal, 1	16 (41%)	Infiltração da vagina Incontinência anal Obstrução
Kloppers et al. <sup>40</sup> (2018)	Retrospectivo	125	30 (24%)	NR	Obstrução intestinal, 14 Incontinência fecal, 8 Dor, 4 Fístula retovaginal, 3 Abscesso perianal, 1	3 (10%)	NR
Sobrado et al. (2022)	Retrospectivo	651	65 (10%)	T2, 2 (3,1%) T3, 14 (21,5%) T4, 49 (75,4%)	Obstrução intestinal, 28 Infecção perianal, 24 Fístula retovaginal, 13	9 (13,8%)	Sexo masculino ECOG ≥ 2 Tumor volumoso Infecção perianal QT com cisplatina Interrupção na RT > 7 dias

NR: Não reportado. \*Incluídos tanto as colostomias pré-QRT quanto as secundárias à amputação de reto. \*\*Não foi informado o estadiamento completo destes tumores

O racional das derivações pré-QRT é principalmente o alívio dos sintomas, mas também evitar interrupções no tratamento que impactam negativamente o prognóstico<sup>41,42</sup>. Embora existam diretrizes que orientem o tratamento do CEC anal<sup>14,21-23,51</sup>, nem todas abordam questões relacionadas à derivação pré-QRT. No consenso da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica recomenda-se uma colostomia terminal nos casos de tumores volumosos com sintomas obstrutivos, incontinência fecal ou tumores anteriores em mulheres, pelo risco de desenvolvimento de fístula retovaginal<sup>22</sup>. No consenso da Grã-Bretanha e Irlanda também recomenda-se que seja considerada uma colostomia terminal nos casos de obstrução intestinal, fístula, incontinência anal e infecção perianal<sup>51</sup>. Não há menção sobre estomas pré-QRT nas diretrizes oncológicas da Sociedade Brasileira de Oncologia sobre câncer anal<sup>23</sup> e tampouco nas diretrizes estadunidenses da Sociedade Americana de Cirurgia Colorretal<sup>14</sup> e do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>21</sup>. Não há diretrizes específicas sobre o manejo do câncer anal pela Sociedade Brasileira da Coloproctologia.

Neste estudo, 43,1% dos pacientes foram derivados por obstrução intestinal, 36,9% por infecção perianal e 20% por fístula retovaginal. Apesar de três pacientes também apresentarem incontinência anal ao diagnóstico, este não foi considerado o principal motivo para o estoma em nenhum deles, pois um apresentava fístula retovaginal e os outros dois tinham infecção perianal associada. Alterações da continência podem ser atribuídas tanto à invasão do esfíncter anal pelo tumor, como decorrentes de uma fístula.

Na literatura também são descritas outras indicações, tais como: dor, diarreia, sangramento, tumores circunferenciais, tumores anteriores em

---



mulheres e risco de fístula – considerado quando ocorre invasão da parede vaginal mas sem trajeto clinicamente evidente<sup>36,37,39,40</sup>.

Em nossa experiência, sintomas como dor e sangramento anal tendem a melhorar rapidamente com o início da QRT e não devem justificar por si só a colostomia. Tumores anteriores em mulheres levam ao receio do surgimento de fístula retovaginal durante a QRT, o que poderia resultar em interrupções no tratamento. No entanto, **Poynter et al.**<sup>39</sup>, em 2017, avaliaram 30 pacientes derivados por tumores anteriores ou com invasão da parede vaginal e em nenhum deles houve o surgimento de fístula durante a QRT, de modo que este receio parece não justificar a formação de um estoma preventivo. Esta mesma série avaliou 76 pacientes tratados com CEC anal, sendo que 51% foram submetidos à colostomia pré-QRT e 41% reverteram o estoma. Os autores concluíram que foram formados mais estomas do que o necessário, pois mais de 50% dos pacientes não tinham uma indicação precisa para derivação, ainda que estes casos fossem mais frequentemente revertidos. Pacientes cujo motivo para colostomia era “ameaça de desenvolvimento de fístula retovaginal” tinham 65% de chance de serem revertidos, enquanto os pacientes cuja indicação era obstrução intestinal ou fístula retovaginal sintomática tinham apenas 16% de chance, concluindo que estas indicações devem ser consideradas na definição do tipo de estoma a ser formado.

No presente estudo, a taxa de reconstrução dos estomas foi de 21,4% para pacientes derivados por obstrução, 23,1% para fístulas retovaginais e nenhum paciente com infecção perianal reconstruiu o trânsito intestinal. Apesar das baixas taxas de reconstrução em todos os grupos, pacientes com infecção perianal representaram um grupo de alto risco de estoma definitivo.

---

**Cooper et al.**<sup>37</sup>, em 2012, realizaram um estudo pioneiro que avaliou de maneira criteriosa as colostomias pré-QRT no CEC anal. Dos 344 pacientes avaliados, 35 foram submetidos a colostomias em alça, mas apenas 20% reconstruíram o trânsito. Os autores concluíram que estes estomas eram raramente reconstruídos e sugeriram que seria preferível uma ileostomia em alça ou colostomia terminal, pelo menor risco de complicações tardias. Em nosso estudo, todos os pacientes foram submetidos a colostomias em alça, sendo em 95% dos casos sigmoidostomias. No entanto, concordamos que caso se planeje um estoma definitivo, principalmente nos pacientes com os fatores de risco identificados neste estudo, seria preferível uma sigmoidostomia terminal em boca única, menos sujeita a complicações tardias<sup>52</sup>. Apesar de a ileostomia em alça ser uma opção frequente de derivação temporária nas anastomoses colorretais baixas, o risco de desidratação e de distúrbios hidroeletrólíticos podem dificultar a administração da QT<sup>53</sup>, além do risco de alto débito e de colite de desuso decorrente de um cólon desfuncionalizado. Desta maneira, não preconizamos este tipo de estoma para os pacientes com CEC anal.

Complicações relacionadas ao estoma não são infrequentes. Em nossa casuística, cinco pacientes foram reoperados precocemente, enquanto 24,6% tiveram complicações tardias, principalmente hérnias e prolapsos. Não houve complicações ou óbitos relacionados à reconstrução de trânsito, apesar de outras séries reportarem até 3% de mortalidade<sup>44</sup>. **Shabbir et al.**<sup>54</sup>, em 2009, realizaram revisão da literatura sobre o tema e mostraram que as complicações com estomas ocorrem entre 21 e 70% dos doentes, valores comparáveis aos encontrados neste estudo. Complicações precoces podem atrasar o início da

---

QRT, enquanto complicações tardias têm impacto na adaptação do estoma e na qualidade de vida<sup>55</sup>, além do aumento dos custos relacionados ao tratamento<sup>56</sup>.

As implicações de um estoma são diversas, de maneira que os pilares do tratamento do CEC anal envolvem não apenas a erradicação do tumor mas também evitar o estoma e preservar a função esfinteriana. Embora os ensaios clínicos reportem a “sobrevida livre de colostomia”<sup>30–35</sup>, frequentemente são agrupados de maneira conjunta os pacientes com estomas pré-QRT, secundários à amputação de reto e decorrentes de sequelas da QRT, o que limita a interpretação do momento em que ocorrem as falhas do tratamento e o racional para a confecção destes estomas.

**Sunesen et al.**<sup>36</sup>, em 2011, avaliaram através de base de dados dinamarquesa a temporalidade dos estomas formados em pacientes com CEC anal. Eles foram classificados em dois grupos: estomas relacionados ao tumor (tanto os pré-QRT quanto os secundários à AAPR) e relacionados à QRT (por sequelas do tratamento). Apesar da casuística pequena, dos 20 pacientes com colostomias formadas pré-QRT, apenas um reverteu o estoma, mas que foi novamente confeccionado devido à incontinência anal. Neste estudo, tumor maior que 6 cm foi considerado fator de risco para estomas relacionados ao tumor. Os autores concluíram que havia uma necessidade de se avaliar de maneira mais detalhada as colostomias no CEC anal, visto que não havia uma padronização na forma de reportar estes dados.

Outros autores consideraram que não seria adequado reportar as colostomias pré-QRT de maneira conjunta com os pacientes submetidos à AAPR, pois representam grupos distintos de pacientes e isto superestimaria o

---

número de falhas da QRT<sup>57</sup>. Tendo isto em mente, **Glynn-Jones et al.**<sup>38</sup>, em 2014, realizaram análise *post-hoc* das colostomias dos pacientes incluídos no ensaio clínico *Anal Cancer Trial* (ACT) II<sup>35</sup>, que avaliou diferentes esquemas de QRT. Nesta análise, os pacientes com estomas foram divididos em três grupos: pré-QRT, relacionados ao tumor (por doença recorrente ou persistente após o tratamento) e relacionados às complicações da QRT. Dos 844 pacientes avaliados, 13% precisaram de colostomia pré-QRT e após seis anos de seguimento, 52% mantinham o estoma, sendo que destes, 87% eram tumores T3 ou T4. Outros 101 pacientes necessitaram de estoma por fatores relacionados ao tumor e 15 por complicações secundárias à QRT. Não foram avaliadas as indicações para o estoma pré-QRT e tampouco os motivos para a não-reversão. Nota-se que apesar da taxa de derivação pré-QRT de 13% ser comparável ao nosso estudo, foram reconstruídos 48% dos estomas, um valor maior do que o reportado em nossa série.

Como dados relativos ao estadiamento, demografia e motivos para a confecção do estoma e a sua permanência definitiva do grupo pré-QRT não foram reportados de maneira discriminada, é difícil estabelecer uma comparação direta com os nossos dados. Nota-se, porém, que 13% dos pacientes derivados pré-QRT eram tumores precoces, T1 ou T2, comparados com apenas 3,1% em nossa casuística. Outro fator, é que o estudo ACT II é notório por ter atingido altas taxas de resposta clínica completa após a QRT, justificado pelos autores devido à alta adesão ao tratamento e poucas interrupções. No entanto, deve-se considerar que não foram incluídos no estudo pacientes infectados pelo HIV, em razão de preocupações com a toxicidade da QT de manutenção utilizada<sup>35</sup>. Já em nossa série, este grupo

---

representou 23,1% dos pacientes. Os próprios autores concluíram que eram necessários mais estudos para investigar o racional dos estomas pré-QRT.

Em nosso estudo, a taxa de resposta completa com a QRT foi de 53,8%, um valor relativamente baixo para o CEC anal de maneira ampla, mas justificado pela casuística de tumores avançados, sendo 96,9% T3 ou T4 e 67,7% com linfonodos positivos, todos considerados fatores de risco para falha da QRT<sup>58-60</sup>. Além disso, sete pacientes não completaram a QRT e oito receberam 5-FU em monoterapia devido ao baixo status funcional, o que certamente impactou nas taxas de resposta e na baixa sobrevida global em cinco anos, de 38,8%, um pouco menor que o encontrado na literatura para tumores T3 e T4 com linfonodos positivos, que varia entre 42 e 57%<sup>60</sup>. Apesar de o grupo com infecção perianal ter tido uma sobrevida em cinco anos menor que os outros pacientes, não houve diferença estatística. Nota-se, porém, que a maioria dos pacientes recebeu tratamento oncológico adequado, sendo que 89,2% receberam doses de RT maiores que 45 Gy e 76,9% receberam QT combinada.

É lógico concluir que os pacientes que não atingiram resposta completa nunca foram passíveis de reconstrução de trânsito. Dos 65 pacientes avaliados, 76,8% não reconstruíram o estoma por persistência de doença ou resgate cirúrgico, enquanto 21,4% não reconstruíram devido a complicações locais e um paciente por baixo status funcional. Ainda que se avalie apenas os pacientes que atingiram resposta completa, têm-se que 74,3% mantiveram o estoma. Neste sentido, é provável que novos tratamentos que otimizem as taxas de resposta clínica, como imunoterapia e técnicas avançadas de

---

radioterapia, tenham um impacto limitado na sobrevida livre de colostomia destes pacientes.

Dentre os pacientes que não reconstruíram por complicações locais, os motivos foram fístula retovaginal persistente, estenose e hipotonia anal. A estenose anal e a hipotonia frequentemente estão associadas à fibrose tecidual intensa e à distorção anatômica, de modo que tratamentos como dilatações anais seriadas e reabilitação pélvica são pouco empregados na prática clínica pelo benefício incerto. É interessante notar que três pacientes derivados por fístula retovaginal reconstruíram o trânsito, sendo que dois tiveram fechamento espontâneo da fístula após a QRT e um permaneceu com trajeto puntiforme e escape ocasional de flatos. Sabe-se que o fechamento espontâneo da fístula retovaginal com a simples derivação de trânsito é um evento incomum, mas também descrito em outras séries<sup>61</sup>. Fístulas retovaginais são de tratamento complexo e podem envolver retalhos regionais com índices de sucesso variáveis<sup>62,63</sup>, devendo ser indicado apenas para pacientes muito motivados e após período de tempo suficiente para determinar o prognóstico oncológico, apesar de não ter sido realizado em nenhum paciente desta série.

Os dados da literatura sobre as chances de reversão do estoma pré-QRT, assim como os de sua confecção, também são heterogêneos e variam entre 5 e 48%<sup>36-40</sup>. Em nossa casuística, apenas 13,8% dos pacientes foram reconstruídos, sendo que sexo masculino, baixo status funcional (ECOG  $\geq$  2), tumores volumosos, derivação por infecção perianal, QT com cisplatina e interrupção na RT por período maior que sete dias se relacionaram com maior risco de estoma definitivo em análise univariada. Não foi possível realizar análise multivariada em decorrência do tamanho da amostra de pacientes

---

reconstruídos, o que não permitiu uma análise conjunta dos dados segundo características independentes.

Outras séries que avaliaram os fatores de risco associados à sobrevida livre de colostomia no CEC anal de uma maneira ampla, seja pré ou pós-QRT, demonstraram que tamanho tumoral<sup>36,38,64,65</sup>, estadió T<sup>38,66</sup>, sexo masculino e hemoglobina basal<sup>38</sup> são fatores de risco de colostomia.

Com relação aos dados demográficos, notamos que apenas sexo masculino e status funcional ruim (ECOG  $\geq$  2) atingiram diferença estatística. Outras variáveis como idade, tabagismo e infecção pelo HIV, apesar de estarem relacionados com o desenvolvimento do CEC anal não se relacionaram com a permanência definitiva do estoma.

Não está claro o motivo pelo qual sexo masculino está relacionado com menor taxa de reconstrução da colostomia, apesar de outros estudos terem demonstrado que homens apresentam menos resposta à QRT e têm pior prognóstico em termos de sobrevida global e sobrevida livre de colostomia<sup>38,59</sup>. Outros autores atribuem estes achados a diferenças no metabolismo da fluoropirimidina entre os sexos<sup>38</sup>.

Nos pacientes com baixo status funcional (ECOG  $\geq$  2) considera-se que a reversão da colostomia pode trazer morbidade significativa no pós-operatório precoce e também prejuízos à qualidade de vida. Estes pacientes frequentemente dependem de auxílio para as atividades rotineiras e um quadro de incontinência anal pode impactar no seu cuidado. Entre os nove pacientes que foram submetidos à reconstrução de trânsito, quatro evoluíram com disfunção evacuatória. Apesar disto, nenhum dos pacientes manifestou desejo de reconstruir o estoma. Esta é uma complicação comum após à QRT, sendo

---

que **Bentzer et al.**<sup>67</sup> reportaram que 43% dos pacientes apresentam algum grau de incontinência após a QRT, enquanto **Sunesen et al.**<sup>68</sup> reportaram este achado em 79%. Entre os pacientes que reconstruíram o trânsito, **Cooper et al.**<sup>37</sup> reportaram disfunção evacuatória em 57%.

Com relação aos fatores de risco relacionados ao tumor, nota-se que tamanho tumoral e presença de infecção perianal se relacionaram com estoma definitivo. Outros aspectos como grau de diferenciação tumoral e estadio linfonodal não se mostraram significantes. O tamanho tumoral é descrito em diversas séries como fator de risco de menor resposta à QRT e relacionado negativamente à sobrevida livre de colostomia<sup>36,38,59,64</sup>. Em nossa série, o tamanho médio dos tumores foi de 8,8 cm para os pacientes que não reconstruíram o trânsito e 6,9 cm para os que reconstruíram o trânsito. Todos pacientes com tumores maiores de 9 cm mantiveram o estoma definitivo. O valor que mais discriminou os dois grupos foi 7,9 cm, com sensibilidade de 65,5% e especificidade de 66,7%. A aplicação na prática clínica deste ponto de corte é limitada, mas pacientes com tumores volumosos devem ser considerados um grupo de risco para permanência definitiva do estoma.

Nos pacientes com infecção perianal, é possível que haja maior destruição tecidual local, inclusive do aparelho esfinteriano, o que dificultaria a reconstrução de trânsito. Dos 24 pacientes derivados por infecção perianal, nenhum reconstruiu o estoma. Ao exame proctológico, é evidente que alguns destes doentes apresentam ânus patuloso após o término do tratamento, o que impossibilitaria uma continência anal adequada.

Com relação aos aspectos do tratamento, nota-se que o uso de cisplatina ou 5-FU em monoterapia e interrupções na RT maiores que sete dias

---



foram relacionados com a permanência do estoma. Embora haja dados conflitantes na literatura acerca do uso de mitomicina ou da cisplatina, ambos são aceitos como tratamento adequado para o CEC anal. O estudo RTOG 98-11<sup>33</sup> e a atualização após seguimento de longo prazo<sup>69</sup> mostraram maior sobrevida livre de doença e livre de colostomia após 5 anos de seguimento nos casos tratados com mitomicina, a custo de maior toxicidade hematológica. Já o estudo ACT II<sup>35</sup> mostrou resultados semelhantes entre a cisplatina e a mitomicina em termos de sobrevida global, livre de doença e livre de colostomia. A substituição do 5-FU pela capecitabina oral também tem resultados equivalentes<sup>70-72</sup>. As diretrizes estadunidenses<sup>14,21</sup>, da Sociedade Europeia de Oncologia<sup>22</sup> e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica<sup>23</sup> recomendam a mitomicina como terapia preferencial, mas consideram a cisplatina como uma alternativa aceitável.

No Brasil, há uma carência da mitomicina em razão da descontinuidade da comercialização desta droga no país, o que justifica o uso preferencial da cisplatina. Este estudo não tem por objetivo avaliar de maneira detalhada dados referentes à QT, tais como adesão ao tratamento, toxicidades e custos, mas do ponto de vista de evitar o estoma definitivo, nossos dados mostram que seria preferível realizar o tratamento com a mitomicina.

Interrupções na RT sabidamente impactam o resultado oncológico<sup>41,42</sup>, e neste estudo foi demonstrado que também são um fator de risco para permanência definitiva do estoma. Em nosso grupo de pacientes, 38,5% tiveram interrupções não programadas por mais de sete dias. Este parece ser um dado extremamente variável na literatura, sendo que algumas séries reportam interrupções em apenas 2% dos casos<sup>35</sup> enquanto outras em até

---

80%<sup>73</sup>. **Chakravarthy et al.**<sup>74</sup> demonstraram os efeitos deletérios das interrupções, visto que 68% dos pacientes que tiveram interrupções atingiram resposta clínica completa, contra 92% dos que não tiveram interrupções. Apesar de a colostomia ser útil para o alívio de sintomas em casos selecionados, não está claro o seu papel em evitar interrupções indesejadas durante o tratamento. **Glynn-Jones et al.**<sup>42</sup>, em 2020, mostraram durações de tratamento similares entre pacientes com ou sem derivações intestinais pré-QRT.

Em nosso estudo, apesar do maior número de interrupções nos pacientes que mantiveram o estoma definitivo, o tempo total médio de QRT foi similar nos dois grupos. Outros estudos mostram que tempos mais curtos estão relacionados com melhor prognóstico oncológico e sobrevida livre de colostomia<sup>75</sup>, o que provavelmente reflete o efeito deletério das interrupções no tratamento.

Apesar de não haver um consenso sobre a dose de radioterapia ideal para o CEC anal, recomenda-se a dose mínima de 45 Gy<sup>14</sup>. Em nosso estudo, nenhum paciente que recebeu dose menor que 45 Gy reconstruiu o trânsito, apesar deste achado também não ter sido estatisticamente significativo, o que pode ser atribuído à casuística pequena. Atualmente, está em andamento um novo estudo denominado ACT V, cujo objetivo é avaliar doses otimizadas de RT para tumores avançados maiores que 4 cm e com linfonodos positivos. Sabe-se, no entanto, que há uma correlação entre complicações tardias da RT e doses mais altas<sup>76</sup>, o que pode limitar a otimização da RT. Estudos prévios sugerem não haver benefícios com doses acima de 59 Gy<sup>77</sup>.

---

**Kloppers et al.**<sup>40</sup>, avaliando que a minoria dos estomas eram reconstruídos e as complicações relacionadas à QRT, sugeriram que seria preferível em casos selecionados realizar AAPR primária ao invés da QRT. Apesar de nenhum estudo ter comparado diretamente os dois tratamentos, sabe-se historicamente, que a sobrevida dos pacientes tratados primariamente com cirurgia é baixa e o índice de complicações e recidivas é relevante<sup>78,79</sup>. Além disso, doentes que necessitam de estoma são majoritariamente portadores de tumores avançados, o que aumenta o risco de margens comprometidas e doença linfonodal residual na cirurgia. Sabe-se também que as complicações da AAPR não se limitam ao estoma, e envolvem disfunção genitourinárias importantes e complicações perineais que impactam a qualidade de vida dos doentes<sup>80</sup>. Outro aspecto, do ponto de vista prático, é a baixa probabilidade de um paciente aceitar ser submetido à AAPR primária, como alternativa à QRT, ainda que informado do risco de toxicidade da QRT e das baixas chances de reversão do estoma.

Por fim, é incerto o impacto da reversão do estoma na qualidade de vida dos pacientes. Ainda que estomas certamente tragam prejuízos do ponto de vista físico e psicossocial, a sua reconstrução após a QRT está associada com disfunção evacuatória na maioria dos pacientes, uma complicação que não deve ser desconsiderada. **Sodergren et al.**<sup>81</sup>, em 2015, demonstraram que há poucos estudos que avaliaram a qualidade de vida no CEC anal e apontou sobre a necessidade de se desenvolver um questionário específico para estes doentes. Atualmente, o mesmo grupo está desenvolvendo um questionário para o câncer anal, que se encontra em fase 4<sup>82</sup>. Será interessante comparar

---

através de questionários específicos os aspectos da qualidade de vida em pacientes que mantiveram o estoma e reconstruíram o trânsito.

Este estudo apresenta limitações, algumas intrinsecamente relacionadas à sua natureza retrospectiva. Em primeiro lugar, apesar de o prontuário eletrônico do ICESP-HCFMUSP permitir uma avaliação ampla das consultas médicas de múltiplas especialidades e a descrição cirúrgica de cada paciente, há alguma subjetividade em avaliar o racional para os estomas e as razões para a sua permanência definitiva de maneira retrospectiva. Nota-se também, que a casuística limitada de pacientes que reconstruíram o trânsito não permitiu uma análise conjunta dos dados segundo características independentes, de modo que os achados devem ser interpretados como exploratórios, e mais estudos são necessários para confirmar estes dados. Apesar das limitações citadas, esta é uma das maiores casuísticas da literatura acerca do CEC anal, e a maior casuística que avaliou de maneira detalhada o racional, o desfecho e os fatores de risco de estoma definitivo para as derivações pré-QRT. Assim, acreditamos que este estudo fornece informações relevantes aos médicos, permitindo aconselhar seus pacientes sobre as vantagens e os riscos da derivação intestinal, as chances de reversão do estoma, e assim uma tomada de decisão compartilhada.

---

## **6 CONCLUSÃO**

---

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que:

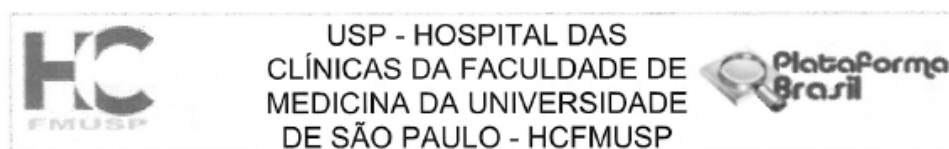
- a) A maioria dos estomas realizados pré-QRT no CEC anal são definitivos.
  - b) Os fatores de risco relacionados à sua permanência são: sexo masculino, baixo status funcional (ECOG  $\geq$  2), tumores volumosos, derivação por infecção perianal, QT com cisplatina e interrupções na RT por período maior que 7 dias.
-

# **7 ANEXOS**

---

## 7 ANEXOS

### Anexo A. Aprovação do projeto pelo comitê de pesquisa (CAPPesq)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DERIVAÇÃO INTESTINAL ANTES E DURANTE A QUIMIOTERAPIA NO CARCINOMA ESPINOCELULAR ANAL: DESFECHO E FATORES DE RISCO PARA MANUTENÇÃO DO ESTOMA

**Pesquisador:** Sergio Carlos Nahas

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 46258221.4.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

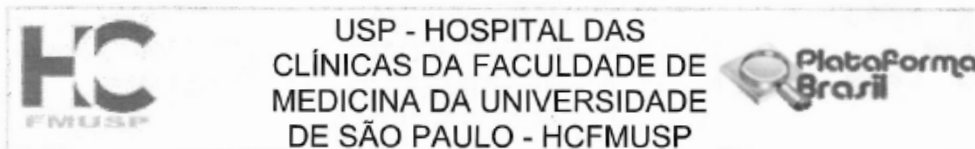
**Número do Parecer:** 4.712.100

##### Apresentação do Projeto:

O carcinoma espinocelular (CEC) anal é tumor relativamente raro mas com incidência crescente nas últimas décadas (Nelson et al. 2014). Está intimamente relacionado com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), em especial os subtipos 16 e 18 (Hoots et al. 2009), e tem como outros fatores de risco o tabagismo e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Historicamente, o único tratamento potencialmente curativo para estes pacientes era a amputação abdominoperineal de reto, mas oferecia prognóstico ruim com sobrevida em cinco anos ao redor de 40%, além de colostomia definitiva em todos os pacientes. Em 1974, Nigro et al. propuseram a quimiorradioterapia combinada (QRT) como tratamento definitivo para o carcinoma espinocelular anal. Esse esquema terapêutico foi pouco modificado ao longo das últimas cinco décadas e se firmou como o tratamento padrão-ouro para este tipo de câncer. Apesar dos bons resultados oncológicos com esta modalidade terapêutica, é frequente a necessidade de derivação intestinal seja antes, durante ou mesmo após a quimiorradioterapia. Para os tumores T3 e T4, apenas 61% dos pacientes estarão sem colostomia após 3 anos de seguimento, o que frustra suas expectativas e prejudica sua qualidade de vida. Dos paciente submetidos a quimiorradioterapia com intuito curativo, entre 10 a 40%

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br





Continuação do Parecer: 4.712.100

apresentam falha

do tratamento e são submetidos a resgate cirúrgico com amputação abdominoperineal de reto e colostomia definitiva. Os fatores de insucesso da QRT são amplamente estudados na literatura e incluem tamanho do tumor, status linfonodal, baixo grau de diferenciação, idade maior que 65 anos, gênero masculino e baixo nível socioeconômico. Há um outro grupo de pacientes que se apresenta com complicações locais do tumor, tais como: suboclusão intestinal, sepse perianal, incontinência e fistulas perianais ou anovaginais. Estes, são usualmente submetidos a derivação de trânsito previamente à QRT, tanto para controle local de sintomas mas também visando evitar interrupções no tratamento quimiorradioterápico, que impactam negativamente o resultado oncológico. O desfecho destas derivações intestinais na literatura é incerto. Sabe-se que estomas, ainda que inicialmente temporários, frequentemente não são reconstruídos. No caso do carcinoma de canal anal, soma-se ainda os efeitos deletérios da invasão do complexo esfinteriano pelo tumor e os efeitos colaterais da radioterapia. Para nosso conhecimento, há apenas dois trabalhos na literatura

que avaliaram o desfecho do estoma em pacientes submetidos a derivação intestinal antes da quimiorradioterapia. Cooper et al. avaliaram 35 pacientes submetidos a colostomia e tratamento quimiorradioterápico com intuito curativo e reportaram que apenas 20% foi submetido a reconstrução de trânsito intestinal, sendo que destes, 57% evoluiu com disfunção evacuatória. Poynter et al. avaliaram grupo similar com 39 pacientes e reportaram que em 59% não foi fechado o estoma. Wrenn et al. avaliaram quais eram as prioridades dos pacientes submetidos a cirurgias colorretais e concluíram que, do ponto de vista do paciente, evitar o estoma era considerado mais importante que o desfecho oncológico. O melhor entendimento sobre o desfecho das derivações

intestinais realizadas antes ou durante a quimiorradioterapia permite ponderar sobre as suas indicações, otimizar o plano terapêutico e informar aos pacientes sobre o real prognóstico do estoma.

#### Objetivo da Pesquisa:

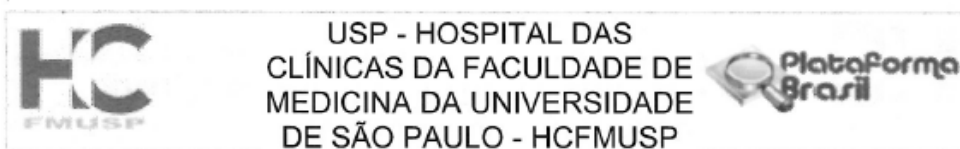
Objetivo Primário:

Avaliar a frequência com que derivações intestinais feitas antes ou durante a quimiorradioterapia com intuito curativo para CEC anal são reconstruídas.

Objetivo Secundário:

Avaliar os fatores de risco para manutenção do estoma após a quimiorradioterapia

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SÃO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.712.100

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Devido à natureza retrospectiva do trabalho, não há necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes.

Todos os outros dados necessários para a realização deste estudo estão disponíveis em base de dados do Instituto do Câncer do Estado de São

Paulo (ICESP). Não haverá coleta de exames e os pacientes não serão submetidos a procedimentos invasivos.

**Recomendações:**

Sem recomendações adicionais.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há óbices éticos para o início da pesquisa no centro.

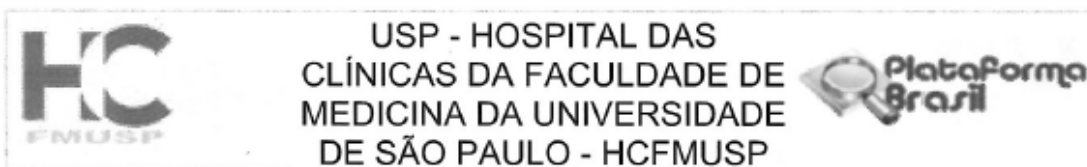
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1741156.pdf	29/04/2021 16:39:06		Aceito
Folha de Rosto	FRSERGIONAHAS19574.pdf	29/04/2021 16:38:46	Sergio Carlos Nahas	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAA.pdf	22/04/2021 17:43:23	Sergio Carlos Nahas	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartacompromisso.pdf	22/04/2021 17:43:01	Sergio Carlos Nahas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoDERIVACAO.pdf	22/04/2021 17:42:47	Sergio Carlos Nahas	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.712.100

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A pesquisa não oferece risco por ser retrospectiva e coleta de dados no sistema de prontuários.

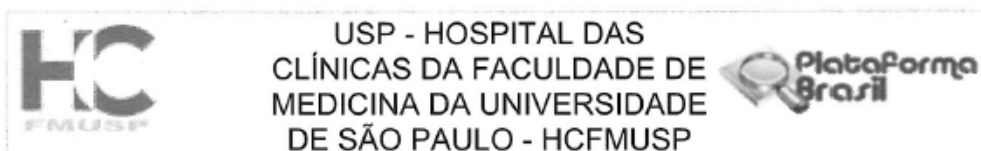
**Benefícios:**

Durante o seguimento, serão avaliados: desfecho pós-quimiorradioterapia (resposta completa, doença persistente ou recorrência), desfecho do estoma (reconstrução de trânsito ou manutenção do estoma), complicações tardias com o estoma e motivo para não reconstrução do trânsito intestinal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Será realizado estudo observacional retrospectivo através de base de dados prospectiva do serviço de Coloproctologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Serão incluídos todos os pacientes do ICESP com carcinoma espinocelular anal confirmados por biópsia e exame anatomopatológico submetidos a derivação intestinal antes ou durante o tratamento quimiorradioterápico com intuito curativo no período de 2008 a 2020. Serão excluídos pacientes metastáticos submetidos a tratamento paliativo. No período pré-operatório, serão coletados os seguintes dados: idade, sexo, tabagismo, infecção pelo HIV, classificação ASA, estadiamento e tamanho do tumor, sintomas e motivo para derivação intestinal. No peri-operatório, serão avaliados: tipo de cirurgia (cirurgia de urgência ou eletiva), via de acesso (aberta ou laparoscópica), tipo de estoma (ileostomia ou colostomia; em alça ou terminal), e complicações cirúrgicas precoces, definidas como até 30 dias de pós-operatório. Com relação ao tratamento quimiorradioterápico serão avaliados: dose de radioterapia, esquema de quimioterapia e interrupções durante o tratamento. Durante o seguimento, serão avaliados: desfecho pós-quimiorradioterapia (resposta completa, doença persistente ou recorrência), desfecho do estoma (reconstrução de trânsito ou manutenção do estoma), complicações tardias com o estoma e motivo para não reconstrução do trânsito intestinal.

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.712.100

Outros	Termo para Uso de Dados do Registro Eletro nicodeSaude.pdf	22/04/2021 17:42:25	Sergio Carlos Nahas	Aceito
Orçamento	DeclarCAO de informaCOES de custos.pdf	22/04/2021 17:41:25	Sergio Carlos Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensado TCLE.pdf	22/04/2021 17:41:01	Sergio Carlos Nahas	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 14 de Maio de 2021

Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

**Anexo B.** Escala do desempenho ECOG

<b>Escala de desempenho ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></b>	
0	Atividade normal, sem restrições
1	Limitado para atividades intensas, consegue trabalhar e se movimentar
2	Realiza cuidados pessoais mas é incapaz de trabalhar, fora do leito por mais de 50% do tempo
3	Realizar apenas cuidados pessoais básicos, restrito ao leito por mais de 50% do tempo
4	Incapaz de realizar cuidados próprios, restrito ao leito

**Fonte:** Adaptado de Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649<sup>83</sup>

**Anexo C.** Estadiamento TNM do CEC anal (AJCC 8ª edição)

<b>Tumor primário (T)</b>	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Lesão intraepitelial de alto grau
T1	Tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm, mas não mais de 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgão(s) adjacente(s), como vagina, uretra ou bexiga
<b>Linfonodos regionais (N)</b>	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) inguinal, mesorretal, ilíaco interno, ou ilíaco externo
N1a	Metástase em linfonodo(s) inguinal, mesorretal, ou ilíaco interno
N1b	Metástase em linfonodo(s) ilíaco externo
N1c	Metástase em linfonodo(s) ilíaco externo e qualquer N1a
<b>Metástases a distância (M)</b>	
M0	Nenhuma metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

**Fonte:** Adaptado de *AJCC Cancer Staging Manual*, 8ª edição (2017)<sup>48</sup>

## **8 REFERÊNCIAS**

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan 12;71(1):7–33.
  2. De Souza DLB, Curado MP, Bernal MM, Jerez-Roig J, Boffetta P. Mortality trends and prediction of HPV-related cancers in Brazil. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Jul;22(4):380–7.
  3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. [Acesso em 12/01/2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-anal>.
  4. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001–2015. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2020 Aug 1;112(8):829–38.
  5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Result Program [Internet]. [Acesso em 12/01/2021]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
  6. Robinson D, Coupland V, Møller H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. *Br J Cancer*. 2009 Feb 20;100(3):527–31.
  7. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2016 Oct 27;46(3):dyw276.
  8. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol*.
-



- 2004 Mar;5(3):149–57.
9. Moniz CMV, Riechelmann RP, Oliveira SCR, Bariani GM, Rivelli TG, Ortega C, et al. A Prospective Cohort Study of Biomarkers in Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCCAC) and their Influence on Treatment Outcomes. *J Cancer*. 2021;12(23):7018–25.
  10. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015 Jun;107(6).
  11. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV Epidemic on the Incidence Rates of Anal Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1591–8.
  12. Ministério da Saúde: Vacinação para o HPV [Internet]. [Acesso em 12/01/2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contra-hpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>
  13. Hoff PM, Coudry R, Moniz CMV. Pathology of Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jan;26(1):57–71.
  14. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum*. 2018 Jul;61(7):755–74.
  15. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 5th ed. *Wor*. 2020 Jan 13;76(2):182–8.
  16. Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. *Surg Clin North*
-

- Am. 2010 Feb;90(1):1–15.
17. Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 Enhance the Detection of Anal Intraepithelial Neoplasia and Condyloma and Correlate With Human Papillomavirus Detection by Polymerase Chain Reaction. *Am J Surg Pathol.* 2010 Oct;34(10):1449–55.
  18. Hellner K, Münger K. Human Papillomaviruses As Therapeutic Targets in Human Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1785–94.
  19. Maccabe TA, Parwaiz I, Longman RJ, Thomas MG, Messenger DE. Outcomes following local excision of early anal squamous cell carcinomas of the anal canal and perianal margin. *Color Dis.* 2021 Mar 30;23(3):689–97.
  20. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the Anal Canal. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):792–800.
  21. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018 Jul 13;16(7):852–71.
  22. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up\*. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1087–100.
  23. Comitê de Tumores Gastrointestinais SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Canal Anal. 2021;
  24. Morson BC. The Pathology and Results of Treatment of Cancer of the Anal Region. *Proc R Soc Med.* 1959 Jan 2;52(1\_suppl):117–8.
-

25. Stearns MW, Macher C, Ernberg SS, Dodruff J, Attiyeh F. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. 1980 Jun;4(12):1–44.
  26. Gabriel WB. Squamous-Cell Carcinoma of the Anus and Anal Canal: An Analysis of 55 Cases. *Proc R Soc Med*. 1941 Jan;34(3):139–60.
  27. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 1974 May;17(3):354–6.
  28. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 1981;24(2):73–5.
  29. Correa JHS, Castro LS, Kesley R, Dias JA, Jesus JP, Olivatto LO, et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: A proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol*. 2013 Apr 1;107(5):486–92.
  30. Noel G, Feuvret L, Coeffic D, Germain I, Mazon JJ. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996 Oct;348(9034):1049–54.
  31. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, 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 Sep;14(9):2527–39.
  32. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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 Gastro. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2040–9.
33. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, 3rd Benson AB, Jr Thomas CR, et al. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914.
34. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, Lemanski C, François E, Giovannini M, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: Final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1941–8.
35. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):516–24.
36. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, Havsteen H, Buntzen S, Thorlacius-Ussing O, et al. Cause-Specific Colostomy Rates After Radiotherapy for Anal Cancer: A Danish Multicentre Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3535–40.
37. Cooper R, Mason M, Finan P, Byrne P, Sebag-Montefiore D. Defunctioning stomas prior to chemoradiation for anal cancer are usually permanent. *Color Dis*. 2012 Jan;14(1):87–91.
38. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, Cunningham D, Samuel L,
-

- Geh JI, et al. Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1616–22.
39. Poynter LR, Raman R, Wegstapel H, Summers J, Lawes DA. The prevalence and fate of the defunctioning stoma in patients with anal cancer: a regional experience following the ACT II trial. *Color Dis.* 2017;19(12):O407–12.
40. Kloppers J, Robertson B, Goldberg P, Coetzee E. Requiem for Nigro or is anal squamous carcinoma still a surgical problem: Abdominoperineal excision rather than a defunctioning stoma? *South African J Surg.* 2018;56(3):24–30.
41. Konski A, Garcia M, John M, Krieg R, Pinover W, Myerson R, et al. Evaluation of Planned Treatment Breaks During Radiation Therapy for Anal Cancer: Update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Sep;72(1):114–8.
42. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1376–85.
43. Kwiatt M, Kawata M. Avoidance and Management of Stomal Complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013 Jun 27;26(02):112–21.
44. Pokorny H, Herkner H, Jakesz R, Herbst F. Mortality and complications after stoma closure. *Arch Surg.* 2005;140(10):956–60.
-

45. Kairaluoma M, Rissanen H, Kultti V, Mecklin J-P, Kellokumpu I. Outcome of Temporary Stomas. *Dig Surg*. 2002;19(1):45–51.
  46. Haas S, Faaborg P, Liao D, Laurberg S, Gregersen H, Lundby L, et al. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe. *Acta Oncol (Madr)*. 2018 Apr 3;57(4):465–72.
  47. Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient Perceptions and Quality of Life After Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Dis Colon Rectum*. 2018 Aug;61(8):971–8.
  48. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
  49. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Wiley; 2010.
  50. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis*. New York, NY: Springer New York; 2012. (Statistics for Biology and Health).
  51. Geh I, Gollins S, Renehan A, Scholefield J, Goh V, Prezzi D, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer. *Color Dis*. 2017 Jul;19:82–97.
  52. Segreti EM, Levenback C, Morris M, Lucas KR, Gershenson DM, Burke TW. A Comparison of End and Loop Colostomy for Fecal Diversion in Gynecologic Patients with Colonic Fistulas. *Gynecol Oncol*. 1996 Jan;60(1):49–53.
  53. Robertson JP, Wells CI, Vather R, Bissett IP. Effect of Diversion Ileostomy on the Occurrence and Consequences of Chemotherapy-
-

- Induced Diarrhea. *Dis Colon Rectum*. 2016 Mar;59(3):194–200.
54. Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):958–64.
55. Hornbrook MC, Wendel CS, Coons SJ, Grant M, Herrinton LJ, Mohler MJ, et al. Complications among colorectal cancer survivors: SF-6D preference-weighted quality of life scores. *Med Care*. 2011;49(3):321–6.
56. Taneja C, Netsch D, Rolstad BS, Inglese G, Lamerato L, Oster G. Clinical and economic burden of peristomal skin complications in patients with recent ostomies. *J Wound, Ostomy Cont Nurs*. 2017;44(4):350–7.
57. Ozsahin M, Santa Cruz O, Bouchaab H, Matzinger O, Tsoutsou PG. Definitive Organ-Sparing Treatment of Anal Canal Cancer: Can We Afford to Question It? *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):673–4.
58. Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and Patterns of Recurrence After Definitive Chemoradiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(3):794–800.
59. 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. *Cancer*. 2010 Sep 1;116(17):4007–13.
60. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, Pedersen JE, Winter KA, Benson AB, et al. Anal Carcinoma: Impact of TN Category of Disease on Survival, Disease Relapse, and Colostomy Failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Nov;87(4):638–45.
61. Piekarski JH, Jereczek-Fossa BA, Nejc D, Pluta P, Szymczak W, Sek P, et al. Does fecal diversion offer any chance for spontaneous closure of
-

- the radiation-induced rectovaginal fistula? *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jan;18(1):66–70.
62. Zmora O, Tulchinsky H, Gur E, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Gracilis Muscle Transposition for Fistulas Between the Rectum and Urethra or Vagina. *Dis Colon Rectum*. 2006 Sep;49(9):1316–21.
63. Yellinek S, Sousa CB, Gilshtein H, Strassmann V, da Silva G, Wexner SD. Gracilis Muscle Interposition for Treatment of Complex Anal Fistula: Experience With 119 Consecutive Patients. *Dis Colon Rectum*. 2021 Jul 4;64(7):881–7.
64. Nguyen WD, Mitchell KM, Beck DE. Risk Factors Associated With Requiring a Stoma for the Management of Anal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jun;47(6):843–6.
65. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor Diameter Predicts for Colostomy. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1116–21.
66. de Bree E, van Ruth S, Dewit LGH, Zoetmulder FAN. High Risk of Colostomy with Primary Radiotherapy for Anal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan 25;14(1):100–8.
67. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, Wanderås EH, Frykholm G, Wilsgaard T, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: Long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):55–60.
68. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, Havsteen H, Buntzen S, Thorlacius-Ussing O, et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre
-



- cross-sectional questionnaire study. *Color Dis.* 2015 Nov;17(11):O230–9.
69. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4344–51.
70. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, 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. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Sep;72(1):119–26.
71. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JHM, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer.* 2014 Oct 28;111(9):1726–33.
72. Goodman KA, Julie D, Cercek A, Cambridge L, Woo KM, Zhang Z, et al. Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2017 Aug;98(5):1087–95.
73. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG, et al. Squamous-cell Carcinoma of the Anal Canal: Predictors of Treatment Outcome. *Dis Colon Rectum.* 2008 Feb;51(2):147–53.
74. Chakravarthy AB, Catalano PJ, Martenson JA, Mondschein JK, Wagner H, Mansour EG, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase II Trial of High-Dose Radiation With Concurrent 5-Fluorouracil and Cisplatin in Patients
-

- With Anal Cancer (ECOG E4292). *Int J Radiat Oncol.* 2011 Nov;81(4):e607–13.
75. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of Overall Treatment Time on Survival and Local Control in Patients With Anal Cancer: A Pooled Data Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 1;28(34):5061–6.
76. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti M-C, Kurtz JM. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* 1997 Dec;39(5):1099–105.
77. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 2(4):205–11.
78. Pintor MP, Northover JMA, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg.* 2005 Dec 6;76(8):806–10.
79. Dougherty BG, Evans HL. Carcinoma of the Anal Canal: A Study of 79 Cases. *Am J Clin Pathol.* 1985 Feb 1;83(2):159–64.
80. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM, et al. Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer in the Twenty-First Century: Indications, Techniques, and Outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2018 Aug 16;22(8):1477–87.
81. Sodergren SC, Vassiliou V, Dennis K, Tomaszewski KA, Gilbert A, Glynne-Jones R, et al. Systematic review of the quality of life issues
-

- associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015 Dec 20;23(12):3613–23.
82. Sodergren SC, Johnson CD, Gilbert A, Tomaszewski KA, Chu W, Chung HT, et al. Phase I–III development of the EORTC QLQ-ANL27, a health-related quality of life questionnaire for anal cancer. *Radiother Oncol*. 2018;126(2):222–8.
83. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
-

# **9 APÊNDICES**

---






## 9 APÊNDICES

### Apêndice A. Manuscrito publicado

RESEARCH ARTICLE



## Pretreatment colostomy in patients with anal squamous cell carcinoma: Risk factors for a permanent stoma

Lucas F. Sobrado MD  | Caio S. R. Nahas MD, PhD  |  
 Carlos F. S. Marques MD, PhD  | Carlos W. Sobrado MD, PhD  |  
 Sergio C. Nahas MD, PhD 

Divisão de Cirurgia Colorretal, Departamento de Gastroenterologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

#### Correspondence

Lucas F. Sobrado, MD, Divisão de Cirurgia Colorretal, Departamento de Gastroenterologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar 255, São Paulo 05403-000, Brazil.  
 Email: [lsobrado@gmail.com](mailto:lsobrado@gmail.com); [lucas.sobrado@hc.fm.usp.br](mailto:lucas.sobrado@hc.fm.usp.br)

#### Abstract

**Background:** The current standard of care for anal squamous cell carcinoma (SCC) is concurrent chemoradiation (CRT), which enables tumor eradication while preserving the anal sphincter. Patients with locally advanced tumors, however, may experience complications that preclude treatment before stoma creation.

**Objective:** To evaluate the reversal rate of pretreatment stomas and the risk factors associated with nonreversal.

**Methods:** This single-institution retrospective cohort study using a prospective database included patients diagnosed with anal SCC from January 2008 to December 2020 who required a stoma before curative CRT.

**Results:** In total, 651 patients were identified; 65 required a stoma before chemoradiation due to obstruction (43.1%), rectovaginal fistula (20%), and perianal sepsis (36.9%). The stoma was reversed in nine patients after a mean follow-up of 35.8 months. Risk factors associated with a permanent stoma were perianal sepsis ( $p = 0.010$ ), interruptions during radiotherapy for more than 7 days ( $p = 0.010$ ), male sex ( $p = 0.013$ ), poor performance status (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]  $\geq 2$ ) ( $p = 0.023$ ), large tumors ( $p = 0.045$ ), and cisplatin-based chemotherapy ( $p = 0.047$ ).

**Conclusions:** Pretreatment stomas are unlikely to be reversed, and risk factors for a permanent stoma are perianal sepsis, interruptions during radiotherapy for more than 7 days, male sex, poor performance status (ECOG  $\geq 2$ ), large tumors, and cisplatin-based chemotherapy.

#### KEYWORDS

anal cancer, chemoradiation, colostomy, outcomes, squamous cell carcinoma, treatment

### 1 | INTRODUCTION

Anal squamous cell carcinoma (SCC) is a relatively rare gastrointestinal tumor, although its incidence has increased worldwide over the past few decades.<sup>1,2</sup> Large-scale vaccination against human papillomavirus virus (HPV) may help to reduce the incidence and

public health burden of this cancer, but this trend has yet to be documented.<sup>3</sup> The risk factors for developing anal SCC are well recognized and include HPV infection, chronic immunosuppression, and tobacco use.<sup>4</sup>

The current standard of care for anal SCC is concurrent chemoradiation (CRT), which enables tumor eradication while

**Fonte:** Sobrado LF, Nahas CSR, Marques CFS, Sobrado CW, Nahas SC. Pretreatment colostomy in patients with anal squamous cell carcinoma: Risk factors for a permanent stoma [Epub ahead of print, 2022 May 31]. *J Surg Oncol.* 2022;10.1002/jso.26965.