



Health
Residencies
Journal (HRJ).
2024;5(26):57-65

Artigos Temáticos

DOI:
[https://doi.org/10.51723/
hrj.v5i26.1066](https://doi.org/10.51723/hrj.v5i26.1066)

ISSN: 2675-2913

Qualis: B2

Recebido: 09/05/2024

Aceito: 06/06/2024

Mortalidade em pacientes com câncer de canal anal em um hospital oncológico público do Distrito Federal

Mortality in patients with anal canal cancer in a public oncological hospital in the Federal District

Lara de Paula Sousa¹ , Mônica Rodrigues Pires¹ , Raquel Baptista Pio² 

¹ Fundação de Ensino de Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS/SES/DF, Brasília, Distrito Federal, Brasil

² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, São Paulo, Brasil

Correspondência: laradepaulasousa@gmail.com

RESUMO

Introdução: o câncer anal afeta um em cada 100.000 habitantes no mundo e representa de 2 a 4% de todos os tumores do trato gastrointestinal. A maioria tem origem epidérmica e é frequentemente curável ao diagnóstico devido à sensibilidade ao tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia. No entanto, nos últimos anos, observa-se aumento da taxa de incidência e mortalidade dessa neoplasia. **Objetivo:** descrever dados epidemiológicos pertinentes à mortalidade de pacientes com diagnóstico de câncer de canal anal em um hospital oncológico do Distrito Federal. **Métodos:** estudo transversal, observacional e descritivo baseado em dados de prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital Regional de Taguatinga no período de maio de 2013 a dezembro de 2022. **Resultados:** a média de idade dos participantes foi de 68,7 anos. Houve predomínio de pacientes do sexo feminino (80%), com idade superior a 60 anos. 25% dos pacientes apresentavam sorologia positiva para HIV e 40% deles evoluíram a óbito devido causa relacionada ao câncer. **Conclusão:** a incidência e mortalidade de câncer anal estão aumentando. Nesta avaliação, a maioria dos pacientes eram mulheres idosas. Estratégias de prevenção melhoradas são necessárias para reduzir a crescente carga de câncer anal entre adultos idosos.

Palavras-chave: Carcinoma; Câncer anal; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: anal cancer affects one in 100,000 inhabitants worldwide and constituting 2 to 4% of all tumors of the gastrointestinal tract. The majority originate from the epidermis and are often curable at diagnosis due to a good response to combined treatment of chemotherapy and radiotherapy. However, in recent years, an increase in the incidence and mortality rate of this neoplasm has been observed. **Objective:** we aimed to describe the epidemiological data and mortality of patients diagnosed with anal canal cancer in an oncological hospital in the Federal District. **Methods:** a cross-sectional, observational, and

descriptive study based on data from medical records of 20 patients at the Clinical Oncology Outpatient Clinic of the Hospital Regional de Taguatinga from May 2013 to December 2022. **Results:** the manage of patients was 68.7 years. The majority were female (80%) and aged over 60 years. Twenty-five percent of patients tested positive for HIV and 40% died due to causes related to anal cancer. **Conclusion:** the incidence and mortality of anal cancer are increasing. In this evaluation, the majority of patients were women over 60 years. Improving prevention strategies is appropriate to reduce the growing number of anal cancers among older adults.

Keywords: Carcinoma; Anal cancer; Mortality.

INTRODUÇÃO

O câncer de canal anal constitui cerca de 2% dos tumores do trato digestivo e apresenta uma taxa de incidência inferior a 1.000 novos casos diagnosticados anualmente nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁻⁵. No entanto, nas últimas décadas, principalmente a partir da década de 80, observa-se um aumento em sua incidência em vários países, principalmente devido ao aumento do número de casos de infecção pelo papilomavírus humano (HPV)^{1,6}. Atualmente, sabe-se que mais de 90% dos achados de câncer de canal anal estão associados ao vírus^{7,8}. Além disso, nota-se que esse aumento está associado principalmente ao sexo feminino, ao número de parceiros sexuais durante a vida, tabagismo, relação anal receptiva, imunossupressão após transplante de órgãos sólidos e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que são outros fatores de risco para essa neoplasia^{3,5,9,10}.

A distribuição dos estágios clínicos no momento do diagnóstico tem sido alterada nos últimos anos, com um aumento no número de casos de câncer de canal anal diagnosticado em estágios avançados, com doença metastática, e aumento do diagnóstico da doença em estágio localmente avançado (com comprometimento nodal)^{8,11}. Esse aumento se deu, em parte, devido à melhora da qualidade e modalidade das imagens realizadas para função de estadiamento da doença¹². Em concordância com o aumento da incidência de casos de câncer de canal anal, houve um aumento da taxa de mortalidade relacionada a esse câncer, principalmente entre os pacientes com idade superior a 50 anos¹¹. O câncer anal, que afeta pacientes predominantemente na sexta e sétima década de vida, é uma das causas de incidência e mortalidade por câncer que mais cresce nos EUA e pode eventu-

almente se tornar a principal neoplasia ligada ao HPV, superando o câncer de colo de útero¹¹⁻¹³.

Os principais fatores prognósticos do câncer anal são diâmetro do tumor (T), *status* nodal (N) e presença de doença metastática (M), refletidos pelo próprio estadiamento da neoplasia, conforme a classificação TNM^{14,15}. Além desses, linfonodos palpáveis clinicamente e sexo masculino são considerados fatores de mau prognóstico⁸. Em estudo que analisou série de 270 pacientes, a sobrevida global em 5 anos, conforme estágio clínico do câncer de canal anal foi: T1 – 86%; T2 – 86%; T3 – 60%; T4 – 45%; N0 – 76%; N positivo – 54%¹⁶.

Em sua maioria, esses cânceres têm origem histológica epidérmica (epidermoides, cloacogênicos ou basaloides, células transicionais), sendo frequentemente sensíveis a tratamentos baseados em quimioterapia (QT) e radioterapia (RT)^{7,15,17-20}. É importante distinguir anatomicamente o canal anal e a margem anal, pois a história natural da doença de cânceres nessas duas regiões se difere²¹. O canal anal tem aproximadamente 2,5 a 3,5 centímetros (cm) de comprimento e se inicia no local em que o reto entra na faixa puborretal, no ápice do esfíncter anal e finaliza onde a mucosa escamosa se liga à pele perianal. Os tumores localizados na margem anal são classificados e tratados como tumores de pele, pois se comportam como tais²².

A abordagem terapêutica do câncer de canal anal passou por uma mudança importante nas últimas décadas, devido aos resultados obtidos com tratamentos que visavam a preservação esfinteriana^{7,23}. Sendo assim, na maioria dos casos de doença localizada, o tratamento baseia-se na utilização de QT (5-Fluoracil[5-FU] e mitomicina C) concomitante a RT, desde os resultados publicados por Nigro et al. em 1974. A

cirurgia tem sido reservada predominantemente para resgate em eventual falha terapêutica ao tratamento combinado padrão^{19,20}.

O objetivo do presente estudo foi descrever dados epidemiológicos pertinentes à mortalidade de pacientes com diagnóstico de câncer de canal anal em um Hospital Oncológico público do Distrito Federal; bem como correlacionar tais dados com a literatura científica.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal, observacional, retrospectivo e descritivo realizado no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital Regional de Taguatinga do Distrito Federal através da análise de prontuários eletrônicos de pacientes recebidos no serviço no período de maio/2013 a dezembro/2022. Neste projeto foram observados os princípios éticos da pesquisa com seres humanos, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo comitê de ética por meio do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética nº 77070724.1.0000.5553, parecer consubstanciado nº 6.778.077.

Foram incluídos 21 pacientes com diagnóstico de câncer anal previamente atendidos no Ambulatório de Oncologia Clínica. Os registros de prontuário foram avaliados nos sistemas TRAK-CARE e ACESS versão 2013, disponíveis na base de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal e que foram preenchidos conforme rotina de atendimentos do serviço.

Os pacientes foram selecionados conforme os seguintes critérios: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos; pacientes com diagnóstico confirmado por exame anatomopatológico de carcinoma de canal anal, atendidos nos meses do período de maio de 2013 a dezembro de 2022, sob código de classificação de doença CID-10: C21 e que evoluíram a óbito.

Os dados foram tabulados em planilha do programa Excel 2013® (Microsoft, EUA) e analisados utilizando o *software* SPSS – IBM 22.0 (Statistical Package for Social Science). Foram realizadas análises estatísticas descritivas por meio de medidas de tendência central (média), de dispersão (desvio-padrão) e frequências. Para a comparação de variáveis categóricas, foram realizados testes do qui-quadrado

(χ^2), ou teste Exato de Fisher, dependendo da casuística, ou quando as frequências esperadas foram menores que cinco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 21 pacientes que tiveram diagnóstico oncológico de carcinoma de canal anal em um hospital público do Distrito Federal, atendidos no período de maio de 2013 a dezembro de 2022. Nessa descrição de dados de cerca de oito anos, foram levantadas informações epidemiológicas a respeito da mortalidade de pacientes com diagnóstico de câncer anal. Avaliamos dados relacionados ao estadiamento clínico no momento do diagnóstico, idade dos pacientes ao óbito, tempo de diagnóstico e tratamento.

A idade dos pacientes que evoluíram a óbito nesse período e possuíam diagnóstico de neoplasia anal variou de 39 a 93 anos, com média de idade de 68,76 anos, sendo 16 pacientes acima de 50 anos (76,19%). Foi identificado um predomínio de pacientes do sexo feminino, sendo 17 mulheres e quatro homens (19,04%). Observou-se ainda que cinco (23,8%) pacientes apresentavam resultado de sorologia positiva para HIV, e que 42,85% da amostra não possuía essa informação em prontuário, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados descritivos sociodemográficos.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	17	80,95
Masculino	04	19,04
Total	21	100
HIV		
Sim	05	23,80
Não	07	33,33
Sem informação	09	42,85
Total	21	100
Idade (média, anos)		
Feminino	68,76	
Masculino	52,75	

Apesar de ser um câncer pouco comum, a incidência de câncer anal está aumentando nos EUA e em outros países^{4,24-26}. Dados dos anos 2001 a 2015 mostram que a taxa de incidência de carcinoma de células escamosas (CEC) de canal anal aumentou 2,7% ao ano, e os aumentos mais evidentes foram observados em jovens negros do sexo masculino (2,8%; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,3% a 4,4%) e em mulheres entre as idades de 60 e 69 anos (3,7% a cada ano; IC 95%: 3,1% a 4,3%). Esta análise também revelou um aumento concordante da mortalidade neste mesmo período. Foi registrado um aumento da taxa de mortalidade de 3,1% ao ano (IC 95%: 2,6% a 3,5%), sendo 3,4% em homens (IC 95%: 2,6% a 4,2%) e 2,9% (IC 95%: 2,3% a 3,6%) em mulheres, com aumento importante em pessoas com idade superior a 50 anos¹¹.

Em nosso estudo, em concordância com os resultados disponíveis na literatura, documentamos que a maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (80,95%) e com idade superior a 60 anos (64,70%).

Um estudo prévio realizado no Reino Unido, que projetou as taxas de incidência e mortalidade por câncer até o ano de 2035, indicou que o câncer com aumento médio anual mais acelerado nas taxas de mortalidade foi o câncer anal (homens: 1,81%, mulheres: 2,28%), acompanhado de câncer hepático (homens: 1,99%, mulheres: 1,79%), bucal (homens: 1,42%, mulheres: 1,53%) e ósseo para mulheres (0,79%). Além disso, são previstos grandes aumentos percentuais médios anuais na taxa de mortalidade por câncer anal (homens: 3,67%, mulheres: 3,75%). Este estudo sugeriu aumento na incidência e mortalidade em neoplasias associadas ao HPV, como câncer oral, anal e cervical. No entanto, afirmou que os benefícios do programa de vacinação contra o HPV, introduzido no Reino Unido em 2008, ainda não haviam sido analisados na ocasião do estudo. Portanto, essas projeções poderiam futuramente inclusive servir como referência para avaliação de eficácia da vacina, pois o seu impacto ainda não foi refletido nos dados projetados, na época da publicação do estudo, em 2016¹².

O risco de desenvolvimento de câncer anal está associado a comportamentos sexuais, como o número de parceiros sexuais e relações anais receptivas, que refletem a aquisição de HPV²⁶⁻²⁹. Portanto, é possível

que o aumento na taxa de incidência e mortalidade do câncer anal tenha sido causado pela alteração de comportamento sexual após a “revolução sexual” nas décadas de 1950 e 1960^{11,30}.

O carcinoma de canal anal em pessoas que vivem com HIV (PVHIV) é potencialmente curável com terapia de modalidade combinada e, em geral, essa população é tratada de forma semelhante àquela que não possui diagnóstico de HIV^{31,32}. Normalmente, a contagem baixa de CD4 não determina necessariamente maior toxicidade ao tratamento^{33,34}. A maioria dos dados sugere que a resposta ao tratamento combinado com QT e RT é equivalente em PVHIV e pacientes sem diagnóstico de HIV, principalmente após início da era em que esses pacientes recebem terapia antirretroviral (TARV) eficaz^{34,35}.

Um estudo de coorte multicêntrico comparativo avaliou diferenças específicas entre 40 pacientes com câncer anal e diagnóstico de HIV e 81 pacientes imunocompetentes que receberam o mesmo tratamento para esta neoplasia. Os resultados sugeriram que pacientes que receberam tratamento combinado com QT e RT com mitomicina C e não cisplatina (CDDP), apresentaram maior toxicidade cutânea e hematológica. Verificou-se também que os pacientes com diagnóstico de HIV com câncer anal eram em sua maioria homens jovens e com estadiamento clínico mais inicial. A sobrevida global em cinco anos foi semelhante entre os dois grupos. No entanto, a principal causa de óbito entre os pacientes HIV positivos foi relacionada ao câncer, ao contrário dos pacientes com HIV negativo³¹. Por outro lado, em nossa análise, uma menor parte (40%) dos pacientes com sorologia positiva para HIV evoluíram a óbito devido à causa relacionada ao câncer anal. 40% desses pacientes faleceram durante a pandemia em função da infecção pelo *Coronavirus Disease 2019* e 20% apresentaram morte por outras causas.

Outro estudo analisou uma coorte de 70 pacientes com diagnóstico de câncer anal. Desses, 25 (36%) eram HIV positivos, representados principalmente por pacientes homens (92% x 29%, $p < 0,01$) e jovens (mediana 47 anos x 57 anos, $p < 0,01$). Devido à TARV, a maioria desta população apresentava mais de 10 anos de diagnóstico de HIV antes do diagnóstico de carcinoma anal. Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os estágios clínicos dos pacientes entre os dois grupos. Não houve

diferença entre as toxicidades hematológicas e não hematológicas relacionadas ao tratamento nos dois grupos, no entanto, menos pacientes HIV positivos receberam dose total de 5-FU/mitomicina C (72% vs. 91%, $p = 0,04$). A resposta completa inicial (84% x 93%, $p = 0,41$), controle local em 5 anos (65% x 78%, $p = 0,44$), bem como sobrevida global (71% x 77%, $p = 0,76$) não foram significativamente diferentes entre pacientes HIV positivos e negativos³⁴.

No presente estudo, conforme preconizado em literatura relacionada, verificamos que todas as PVHIV e com câncer anal receberam tratamento combinado baseado em QT e RT, assim como preconizado para a população geral, com sorologia negativa.

A análise da distribuição de pacientes, em nosso estudo, por estágio clínico, revelou sete pacientes (33,33%) no estágio II, treze pacientes (61,90%) no estágio III e um paciente com doença metastática ao diagnóstico, estágio clínico IV. Nenhum paciente com estágio clínico I compôs a amostra.

Os principais fatores prognósticos do câncer anal são o diâmetro do tumor e *status* nodal, refletidos no estadiamento clínico da neoplasia, conforme classificação TNM^{14,15}. Em um ensaio clínico randomizado de fase III com 620 pacientes, foi documentado o impacto do estadiamento clínico inicial do carcinoma anal na sobrevida e recidiva de doença nos pacientes. Neste estudo, foi identificado que o pior resultado relacionado à sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), metástase a distância (MD) e taxa de falha locorregional (FLR) foi constatado na população com estadiamento mais avançado, T3-4 e N positivo. Neste estudo, foram identificados os seguintes desfechos de sobrevida em 5 anos: T2N0 – 82% de SG, 17% FLR; T3N0 – 74% de SG, 18% FLR; T4N0 – 57% de SG, 37% FLR; T2N+ – 70% de SG, 26% FLR; T3N+ – 57% de SG, 44% FLR; T4N+ – 42% de SG, 60% – FLR¹⁴.

Dezessete pacientes (80,95%) foram tratados com RT e QT concomitantes e um paciente recebeu tratamento baseado em RT exclusiva devido contraindicação ao tratamento sistêmico por falta de condições clínicas. Entre os esquemas quimioterápicos, nove (42,85%) pacientes receberam CDDP com capecitabina, oito (38,09%) receberam capecitabina isolada e uma minoria (4,76%) recebeu CDDP + 5-FU ou mitomicina C+ 5-FU, conforme evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados clínicos.

Variáveis	N	%
Estadiamento da doença		
I	zero	zero
II	07	33,33
III	13	61,90
IV	01	4,76
Sem especificação	zero	zero
Total	21	100
Grau do tumor		
1	zero	zero
2	12	57,14
3	09	42,85
Sem especificação	zero	zero
Total	21	100
Tratamento sistêmico		
CDDP+5FU ou MMC+5FU	01	4,76
Capecitabina+CDDP	09	42,85
Capecitabina isolado	08	38,09
Sem especificação	01	4,76
Recusou fazer/CI	02	9,52
Total	21	100
Radioterapia		
Concomitante	17	80,95
Radioterapia isolado	01	4,76
Sem especificação	01	4,76
Recusou fazer/CI	02	9,52
Total	21	100
Desfecho		
Resposta Completo	04	19,04
Doença Residual	06	28,57
Progressão da doença	01	4,76
Não especificado	09	42,85
Não se aplica (sem tratamento)	01	4,76
Total	21	100
Tipo recorrência		
Local	06	42,85
Distância	05	35,71
Ambos	01	7,14
Sem especificação	02	14,28
Total	14	100

Atualmente, o tratamento padrão para doença localizada e localmente avançada baseia-se em quimiorradioterapia concomitante para a maioria dos pacientes com CEC de canal anal, em detrimento de cirurgia inicial, que exigiria excisão anorretal e colostomia permanente³⁶. Essa abordagem surgiu a partir da constatação de que com essa abordagem muitos pacientes eram curados e a preservação esfinteriana era possível em cerca de 70-85% dos casos.

Em dois estudos brasileiros, foram relatados os resultados do tratamento conservador do carcinoma de canal anal com RT externa e QT com 5-FU e mitomicina C. Esses estudos são antigos, sendo o mais recente publicado em 2005. Atualmente, sabe-se que a disponibilidade de mitomicina C no Brasil determina fator limitante de acessibilidade a este esquema de terapia sistêmica em diversos serviços. Sendo assim, como alternativa a esse esquema de QT padrão, temos resultado de estudo retrospectivo que avaliou dados de 67 pacientes com carcinoma de canal anal, localmente avançado, que receberam tratamento combinado de quimiorradioterapia empregando o uso de CDDP e capecitabina. Neste estudo, foram avaliadas taxas de resposta clínica completa, resposta objetiva e de controle de doença em seis meses. Os resultados foram de 93%, 94% e 99%, respectivamente. A SG em 1 e 2 anos atingiu 100% e 95%³⁷.

No presente estudo, 80,95% dos pacientes foram submetidos a tratamento concomitante com quimiorradioterapia. Dentre esses, a maioria (42,85%) recebeu capecitabina e cisplatina, enquanto regime quimioterápico e apenas um paciente foi abordado com tratamento padrão preconizado, cisplatina ou mitomicina C e 5-FU. 38,09% receberam apenas capecitabina associada a radioterapia, um paciente foi submetido a tratamento local exclusivo e dois pacientes (9,52%) não receberam qualquer um dos tratamentos devido à recusa ou contra-indicação clínica. Entre os nove pacientes submetidos a tratamento concomitante com

esquema com duas drogas, 22,22% apresentaram posteriormente recidiva de doença a distância e 22,22% apresentaram recidiva de doença local.

Entre os 20 pacientes que receberam algum tipo de tratamento, 40% apresentaram morte por outras causas, não relacionadas a neoplasia, sendo as causas mais comuns complicações por infecção pelo Coronavírus e doenças cardiovasculares. Vale ressaltar que todos os pacientes que apresentaram resposta completa após término do tratamento evoluíram a óbito por outras causas, não oncológicas. Não foi possível realizar correlação entre óbitos e opção de tratamento realizado devido ao número reduzido da amostra e limitado número de pacientes que foram submetidos a tratamento padrão preconizado em *guidelines* (quimioterapia baseada em 5-FU e mitomicina ou cisplatina, associada a radioterapia concomitante).

Em nossa avaliação, 80,95% das pacientes apresentavam idade acima de 60 anos. 14,28% possuíam idade de 80 anos ou mais. Sendo assim, observa-se que a população da amostra era composta principalmente por mulheres idosas e muito idosas. Vale ressaltar que se sabe que nesse contexto de faixa etária mais avançada, outras comorbidades ganham importante papel para mortalidade, como doenças cardiovasculares e neurodegenerativas.

CONCLUSÕES

Embora continue sendo uma patologia relativamente rara, a incidência e mortalidade de câncer anal estão aumentando globalmente. Em nossa avaliação, a maioria dos pacientes eram mulheres com idade superior a 60 anos. É provável que esse resultado esteja associado às taxas crescentes de doenças mais avançadas identificadas no momento do diagnóstico em pacientes com 50 anos ou mais. Nota-se que estratégias de prevenção melhoradas são urgentemente necessárias para mitigar a crescente carga de carcinoma anal entre um número significativo de adultos idosos.

REFERÊNCIAS

1. Nakamura RA, Ferrigno R, Salvajoli JV, Nishimoto IN, David Filho WJ, Lopes A. Tratamento conservador do carcinoma do canal anal. Rev Col Bras Cir. 2005 Feb;32(1):23-31. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbc/a/zZZcq75zsQ3PBNC7tGMNrxz/?lang=pt&format=pdf>
2. Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>

3. 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. *J Natl Cancer Inst.* 17 de outubro de 2012;104(20):1591-8. doi: 10.1093/jnci/djs371.
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* janeiro de 2023;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
5. Damgacioglu H, Lin YY, Ortiz AP, Wu CF, Shahmoradi Z, Shyu SS et al. State Variation in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality, and Association With HIV/AIDS and Smoking in the United States. *J Clin Oncol.* 20 de fevereiro de 2023;41(6):1228-38. doi: 10.1200/JCO.22.01390.
6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):8-31, 1. doi: 10.3322/canjclin.49.1.8.
7. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer.* 15 de abril de 1999;85(8):1686-93. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990415)85:8<1686::aid-cnrc7>3.0.co;2-7.
8. Zhang ER, Pfeiffer RM, Austin A, Clarke MA, Hayes J, Horner MJ et al. Impact of HIV on Anal Squamous Cell Carcinoma Rates in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 9 de setembro de 2022;114(9):1246-52. doi: 10.1093/jnci/djac103.
9. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 6 de novembro de 1997;337(19):1350-8. doi: 10.1056/NEJM199711063371904.
10. Northfelt DW, Swift PS, Palefsky JM. Anal neoplasia. Pathogenesis, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* outubro de 1996;10(5):1177-87. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70392-0.
11. 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. *J Natl Cancer Inst.* 1º de agosto de 2020;112(8):829-38. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70392-0.
12. Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer.* 25 de outubro de 2016;115(9):1147-55. doi: 10.1038/bjc.2016.304.
13. Myerson RJ, Shapiro SJ, Lacey D, Lopez M, Birnbaum E, Fleshman J et al. Carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol.* fevereiro de 1995;18(1):32-9. doi: 10.1097/00000421-199502000-00007.
14. 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 Biol Phys.* 15 de novembro de 2013;87(4):638-45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.035.
15. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: Amin MB, editor. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Chicago: AJCC; 2017. p. 275. [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-epidemiology-of-anal-cancer/abstract/3>
16. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer.* 15 de março de 1994;73(6):1569-79. doi: 10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1569::aid-cnrc2820730607>3.0.co;2-f.
17. Anus neoplasm: study of a case series [Internet]. SciELO – Brasil. [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/78vdFhGft5pBzwTRVLhpnQs/?lang=en>

18. 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*. setembro de 1996;14(9):2527-39. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
19. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17(3):354-6. doi: 10.1007/BF02586980.
20. 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 Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. maio de 1997;15(5):2040-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.
21. Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 15 de março de 1984;53(6):1285-93. doi: 10.1002/1097-0142(19840315)53:6<1285::aid-cncr2820530611>3.0.co;2-n.
22. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, Urmacher C, DeCosse JJ. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg*. janeiro de 1985;149(1):95-101. doi: 10.1016/s0002-9610(85)80016-7.
23. Lima Júnior CGB, Ferrigno R, Salvajoli JV, David Filho WJ, Rossi BM, Lopes A. Tratamento do carcinoma do canal anal com radioterapia e quimioterapia concomitantes: resultados preliminares do Hospital do Câncer A. C. Camargo. *Rev Col Bras Cir*. fevereiro de 2001;28:30-8. doi: 10.1590/S0100-69912001000100007.
24. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 1º de junho de 2017;46(3):924-38. doi: 10.1093/ije/dyw276.
25. 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*. 10 de fevereiro de 2009;100(3):527-31. doi: 10.1038/sj.bjc.6604871.
26. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 15 de julho de 2004;101(2):281-8. doi: 10.1002/cncr.20364.
27. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. abril de 2009;18(4):1174-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1118.
28. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 20 de junho de 1998;351(9119):1833-9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)09028-4.
29. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA*. 9 de abril de 1982;247(14):1988-90. doi:10.1001/jama.1982.03320390050042.
30. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data*. 2005 Sep 15;(362):1-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16250464/>

31. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2008;26(15):2550-7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2348.
32. Edelman S, Johnstone PAS. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de setembro de 2006;66(1):206-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.049.
33. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, Chipman G, Remick SC, Kinsella TJ. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de setembro de 2009;75(1):143-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.046.
34. Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, Jäck K, Haberl A, Weiss C et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiother Oncol*. janeiro de 2011;98(1):99-104. doi: 10.1016/j.radonc.2010.11.011.
35. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 20 de janeiro de 2008;26(3):474-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2810.
36. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. dezembro de 1996;14(12):3121-5. doi: 10.1200/JCO.1996.14.12.3121.
37. Rotundo MS, Zampino MG, Ravenda PS, Bagnardi V, Peveri G, Dell'Acqua V et al. Cisplatin plus capecitabine concomitant with intensity-modulated radiation therapy in non-metastatic anal squamous cell carcinoma: the experience of a single research cancer center. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920940945. doi: 10.1177/1758835920940945.

