

## Recomendações para a prevenção e deteção precoce do carcinoma epidermóide anal

*Recommendations for the prevention and  
early detection of anal squamous cell carcinoma*

Andreia Albuquerque MD PhD<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine and Biomedical Sciences Fernando Pessoa University

<sup>2</sup> Precancerous lesions and early cancer management research group RISE@CI-IPO (Health Research Network), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO-Porto), Porto, Portugal

\*Author for correspondence:

Andreia Albuquerque, MD, PhD

School of Medicine and Biomedical Sciences Fernando Pessoa University  
Av. Fernando Pessoa 150  
4420-096 Gondomar, Porto, Portugal

a.albuquerque.dias@gmail.com  
ORCID 0000-0001-5258-2987

### RESUMO

As pessoas que vivem com HIV, os homens que tem sexo com homens, as mulheres com lesões pré-cancerosas ou cancro ginecológico, os doentes transplantados e outros sob imunossupressão farmacológica e os doentes com condilomas anais são grupos de risco para lesões pré-cancerosas anais e para o carcinoma epidermóide anal causados pela infeção anal pelo vírus papiloma humano (HPV). É importante promover a prevenção e a deteção precoce do carcinoma epidermóide anal, sobretudo nestes grupos de risco. Estas recomendações incluem cinco áreas: vacinação contra o vírus HPV, cessação tabágica, rastreio de grupos de risco, tratamento de lesões pré-cancerosas anais e deteção precoce de cancro.

### ABSTRACT

*People living with HIV, men who have sex with men, women with precancerous lesions or gynecological cancer, transplant recipients and other under pharmacological immunosuppression and patients with anal condylomas are high-risk groups for anal precancerous lesions and anal squamous cell carcinoma, caused by anal HPV infection. The prevention and the early detection of anal squamous cell carcinoma are important, especially in high-risk groups. These recommendations include five areas: HPV vaccination, smoking cessation, screening, precancerous lesions treatment and early cancer detection.*

## INTRODUÇÃO

A infeção anal pelo vírus do papiloma humano (HPV) é a infeção sexualmente transmissível mais frequente na população<sup>1</sup> e está associada à presença de lesões pré-cancerosas anais e ao carcinoma epidermóide anal.

As pessoas que vivem com HIV, os homens que tem sexo com homens (HSH), as mulheres com lesões pré-cancerosas ou cancro ginecológico associado ao HPV, os doentes transplantados e outros sob imunossupressão farmacológica tem um risco acrescido de infeção anal por HPV e complicações associadas.<sup>2</sup>

O carcinoma epidermóide anal é a forma mais comum de cancro anal,<sup>3</sup> com uma incidência crescente nos últimos anos<sup>3</sup> e uma tendência de manter este crescimento nos próximos anos.<sup>4</sup> Dado o declínio do cancro cervical associado a um rastreio eficaz, é esperado que nos EUA, o carcinoma epidermóide anal seja o cancro associado ao HPV mais comum em mulheres de meia-idade nas próximas décadas.<sup>5</sup> Neste sentido, tem havido uma necessidade de implementação de estratégias de prevenção e deteção precoce.

## INFEÇÃO ANAL POR HPV E LESÕES PRÉ-CANCEROSAS ANAIS

A infeção por HPV ocorre em cerca de 80% das pessoas sexualmente ativas, no entanto, a maioria elimina espontaneamente esta infeção.<sup>6</sup> Em algumas situações, nomeadamente de imunossupressão, esta infeção pode persistir e levar ao aparecimento de lesões, como o caso das lesões pré-cancerosas ou cancro.

A infeção anal por HPV é muito prevalente nas pessoas que vivem com HIV, sobretudo HSH, a prevalência de HPV16 é de 29% e de qualquer tipo de HPV de alto risco de 74%, ou seja cerca de 3 em cada 4 HSH que vivem com HIV estão infetados com HPV de alto risco.<sup>7</sup> No caso, dos HSH que não tem HIV, 14% tem infeção anal por HPV16 e 41% tem infeção por um HPV de alto risco.<sup>7</sup> No caso dos doentes transplantados a prevalência de HPV16 é de cerca de 4%.<sup>8</sup>

Existem duas classificações histológicas das lesões pavimentosas intraepiteliais anais ou neoplasia intraepitelial anal (AIN). A neoplasia intraepitelial anal (AIN) pode ser classificada como AIN1 (displasia ligeira), AIN2 (displasia moderada) e AIN3 (displasia grave). As lesões pavimentosas intraepiteliais anais podem ser classificadas como lesões pavimentosas intraepiteliais anais de baixo grau (*low-grade squamous intraepithelial lesions* - LSIL) ou de alto grau (*high-grade squamous intraepithelial lesions* - HSIL).<sup>9</sup> No caso das AIN2, estas são um grupo heterogéneo de lesões, e nestas situações, deve ser feito o marcador imunohistoquímico p16.<sup>9</sup> As lesões AIN2p16+ e AIN3 ou lesão pavimentosas intraepiteliais de alto grau (HSIL) são consideradas lesões pré-cancerosas.<sup>9</sup>

Os HSH que vivem com HIV são o grupo com maior prevalência de lesões pré-cancerosas anais, com uma prevalência de 22%.<sup>7</sup> No caso dos HSH que são HIV-negativos a prevalência é de cerca de metade, 11%<sup>7</sup> e nos transplantados de 5%.<sup>8</sup> Os condilomas anais são uma forma de manifestação da infeção anal por HPV e têm sido associados a um maior risco de carcinoma epidermóide anal.<sup>10</sup> No caso dos doentes imunodeprimidos, a prevalência de lesões-pré-

cancerosas associadas aos condilomas é de 24% vs. 12% em condilomas de doentes não-imunodeprimidos.<sup>10</sup>

### CARCINOMA EPIDERMÓIDE ANAL

Cerca de dois terços dos casos de carcinoma epidermóide anal ocorrem em mulheres,<sup>11</sup> mais frequentemente na sexta década de vida.<sup>12</sup>

Na população geral, a taxa de incidência descrita deste tipo de cancro é de 1.9 por 100 000 pessoas-ano.<sup>13</sup> Em 2021, foi publicada uma meta-análise que estratificou os grupos de risco para carcinoma epidermóide anal por taxas de incidência.<sup>2</sup> Os HSH que vivem com HIV tem a maior incidência, com um valor global de 85 por 100 000 pessoas-ano, sendo que esta aumenta com a idade, sendo de 107.5 por 100 000 pessoas-ano em indivíduos  $\geq 60$  anos de idade e 16.8 100 000 pessoas-ano para  $<30$  anos de idade.<sup>2</sup>

O impacto da infeção por HPV no número de casos de carcinoma epidermóide anal é diferente nos homens e nas mulheres, 1 em cada 3 casos de cancro anal em homens ocorre em homens HIV-positivos, no entanto apenas 1 em cada 30 casos de cancro anal em mulheres ocorre em mulheres HIV-positivas.<sup>14</sup> Estudos relacionaram também a taxa de incidência deste tipo de cancro com a prevalência de HIV em homens e o consumo de tabaco nas mulheres.<sup>15</sup>

As mulheres transplantadas com  $\geq 10$  anos de transplante e as mulheres com antecedentes de cancro ou lesões pré-cancerosas vulvares são grupos com uma taxa de incidência elevada de cancro epidermóide anal.<sup>2</sup> Na Tabela 1 está descrito a taxa de incidência por grupos de risco.

**Tabela 1:** Grupos de risco para carcinoma epidermóide anal distribuídos por taxa de incidência.

GRUPOS RISCO		TAXA INCIDÊNCIA (100 000 pessoas-ano)
Pessoas que vivem com HIV <sup>2</sup>	Homens que tem sexo com homens	85
	Homens que tem sexo com mulheres	32
	Mulheres	22
Transplantados <sup>2</sup>	$\geq 10$ anos transplante Mulheres	49.6
	$\geq 10$ anos transplante Homens	24.5
Cancro ou lesões pré-cancerosas ginecológicas (associadas ao vírus papiloma humano) <sup>2</sup>	Cancro vulva	48
	Lesões pré-cancerosas vulva	42
	Cancro vagina	10
	Cancro cervical	9
	Lesões pré-cancerosas cervicais	6
Homens que tem sexo com homens <sup>2</sup>		19
Doença inflamatória intestinal <sup>43</sup>	Colite ulcerosa	10.2
	Doença Crohn	7.7
	Doença Crohn perianal	19.6
Lupus Eritematoso Sistémico <sup>2</sup>		10
Condilomas anais <sup>10</sup>	Homens	12.7
	Mulheres	4.7

## MÉTODOS RASTREIO

O toque rectal, a citologia anal, o teste de HPV e a anuscopia de alta resolução são os métodos de rastreio mais frequentemente descritos.

### *História clínica*

A retorragia é a forma de manifestação mais comum do carcinoma epidermóide anal, ocorrendo em cerca de 45% dos doentes. A proctalgia ou a sensação de massa anal surgem em cerca de 30% dos doentes. Prurido anal, incontinência fecal, fissura anal ou fístulas são outras formas de manifestação possível.<sup>16,17</sup>

### *Toque rectal*

O toque rectal é uma forma de deteção precoce permitindo a deteção de nódulos com 3mm ou mais de diâmetro.<sup>18</sup> No entanto, o toque rectal não permite a deteção de lesões pré-cancerosas anais, que não são palpáveis.<sup>19</sup>

### *Citologia anal e teste HPV*

A citologia anal é uma técnica que permite a colheita de células no canal anal. É realizada com uma escova própria introduzida às cegas, cerca de 5 cm, no canal anal. Com movimentos de rotação é depois removida, e colocada, normalmente, num meio líquido de citologia.<sup>20</sup>

A classificação da citologia anal é feita, de forma mais comum, segundo o sistema de Bethesda em: *negative for intraepithelial lesions or malignancy (NILM)*, *atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)*, *low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL)*, *atypical squamous cells cannot exclude high-grade (ASC-H)*, *high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)* ou cancro.<sup>21</sup>

A citologia anal é limitada na avaliação da região perianal dado a hiperqueratose, uma baixa celularidade e uma menor sensibilidade.<sup>20</sup> A citologia deverá ter células suficientes para avaliação e ser representativa da zona de transformação (junção escamo-colunar), onde surgem a maior parte das lesões.<sup>20</sup> Uma citologia com um resultado ASC-H ou HSIL é muito sugestiva da presença de lesões pré-cancerosas anais na histologia.<sup>22</sup>

A sensibilidade da citologia anal varia nos vários grupos de risco, sendo maior em doentes imunodeprimidos e com lesões mais extensas.<sup>23,24</sup> Uma meta-análise mostrou que a sensibilidade da citologia anal é de 85% e a especificidade de 53% (ASC-US+) em HSH que vivem com HIV.<sup>25</sup> Em comparação, o teste HPV tem uma sensibilidade maior nesta população (96%), mas uma especificidade mais reduzida (30%),<sup>25</sup> dada a elevada prevalência de infeção anal por HPV nesta população de risco, não sendo assim o melhor teste isolado de rastreio. No entanto, pode ser útil na triagem de doentes com uma citologia ASC-US otimizando a referenciação posterior. Num estudo prospetivo realizado no Brasil, as lesões pré-cancerosas anais foram diagnosticadas em 2/23 (9%) participantes com uma citologia ASC-US e um teste negativo para HPV de alto risco, em comparação com 3/9 (33%) participantes com ASC-US e HPV16 ou HPV18.<sup>26</sup>

O risco de AIN2+ é de 5%, 7% e 9% no caso de um co-teste (citologia e teste HPV) negativo, um teste HPV negativo e uma citologia negativa, respectivamente.<sup>25</sup>

No caso das mulheres com antecedentes de patologia neoplásica vulvar, a sensibilidade da citologia (ASC-US+) é de 74% e especificidade de 63%.<sup>23</sup>

### **Anuscopia de alta resolução**

A anuscopia de alta resolução é uma técnica de avaliação da junção escamo-colunar, canal anal e da região perianal sob ampliação para permitir a deteção de lesões pré-cancerosas anais, que não seriam visíveis a olho nu.<sup>27, 28</sup> Durante este procedimento é feita a aplicação de ácido acético a 5% para melhorar a deteção destas lesões, que são normalmente acetopositivas e a visualização do seu padrão. Um padrão com ponteados ou mosaico, associados a alterações vasculares, são sugestivos de lesões pré-cancerosas.<sup>27</sup> A utilização de soluto de Lugol também pode ser feita no canal anal (e não na região perianal), estas lesões são habitualmente iodo-negativas.<sup>27</sup> Em caso de presença de lesões suspeitas deverão ser feitas biopsias para caracterização histológica. A anuscopia de alta resolução permite a deteção de lesões, a sua posterior destruição dirigida e o follow-up.

## **RECOMENDAÇÕES**

As recomendações para a prevenção e deteção precoce do carcinoma epidermóide anal estão divididas em cinco áreas: vacinação contra o vírus HPV, a cessação tabágica, rastreio, o tratamento das lesões pré-cancerosas e a deteção precoce de cancro. Estas recomendações foram classificadas usando o *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*.<sup>29</sup>

### **Vacinação contra o HPV**

Uma meta-análise recente avaliou a eficácia da vacina contra infeção anal por HPV e o aparecimento de lesões pré-cancerosas anais. Este estudo mostrou que a vacina é eficaz na prevenção da infeção persistente por HPV e no aparecimento destas lesões quando administrada em idades  $\leq 26$  anos. Nos estudos incluídos, em pessoas vacinadas com idade  $>26$  anos (maioritariamente em pessoas que vivem com HIV), a vacina não mostrou eficácia significativa na prevenção primária da infeção ou deste tipo de lesões.<sup>30</sup>

No caso da prevenção secundária, em pessoas que vivem com HIV e com antecedentes de lesões pré-cancerosas anais tratadas, não existe benefício na administração da vacina para diminuir o risco de recorrência destas lesões.<sup>30</sup>

Em Portugal, a vacina contra o HPV faz parte do Plano Nacional de Vacinação para crianças de ambos os sexos.<sup>31</sup>

### **Cessação tabágica**

O tabaco é um fator de risco para o carcinoma epidermóide anal<sup>32-35</sup> através da promoção do desenvolvimento das fases finais de evolução para cancro, de um efeito inibidor da apoptose e um efeito imunossupressor do sistema imunitário na eliminação espontânea da infeção por HPV.<sup>36</sup> O tabaco foi também associado a um risco aumentado de lesões pré-cancerosas anais em grupos de risco.<sup>36</sup>

A cessação tabágica deve ser recomendada (Nível evidência I, Grau recomendação A).

### **Rastreio de lesões pré-cancerosas**

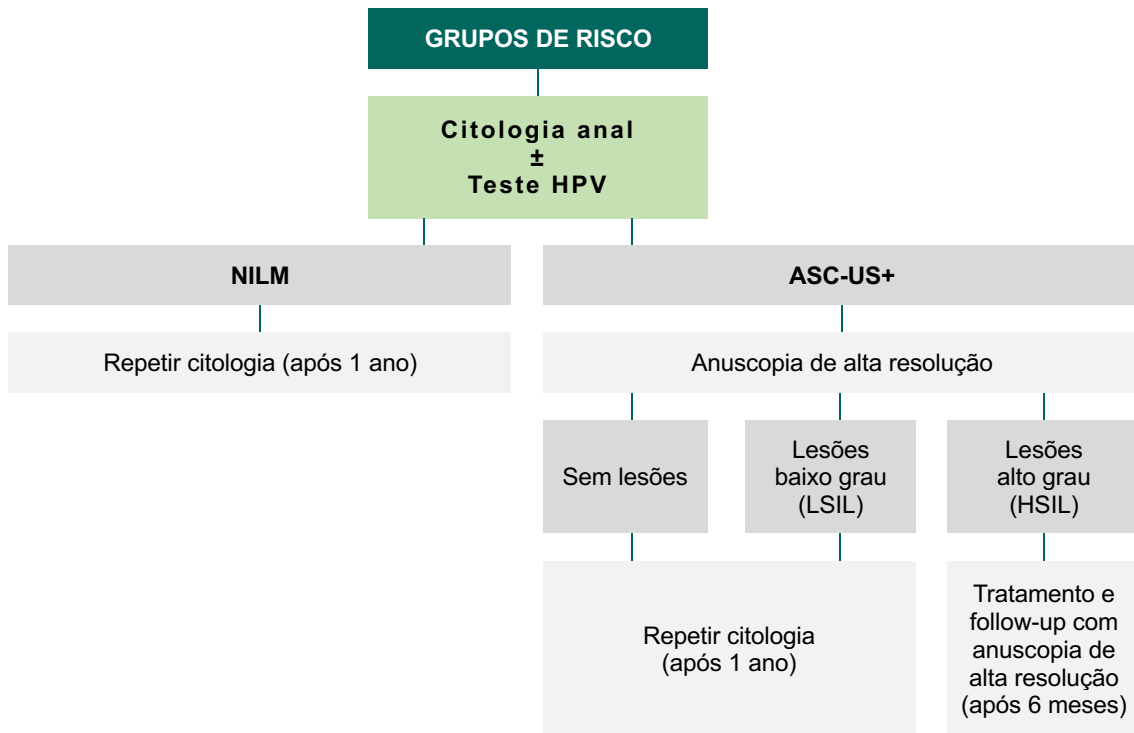
Em países em que o acesso a profissionais qualificados para a realização de técnicas de rastreio, diagnóstico e tratamento de lesões pré-cancerosas anais é ainda muito limitado, os grupos de maior risco devem ser priorizados.

Um estudo publicado em 2018, tomando como referência situação do rastreio do cancro colorctal, com uma taxa cumulativa de incidência aos 5 anos de 0.27%, considerou que para o cancro anal uma taxa cumulativa de incidência aos 5 anos de 0.25% (aproximadamente uma taxa de incidência de 50 por 100 000 pessoas-ano), poderia servir como limite inferior para identificar grupos prioritários de rastreio do cancro anal.<sup>37</sup> Outra analogia possível é com a taxa de incidência de cancro cervical em mulheres >35 anos, antes da introdução generalizada do rastreio em países desenvolvidos (taxa de incidência de 30-40 100 000 pessoas-ano).<sup>2</sup>

O rastreio anual deverá ser considerado nos grupos de maior risco, nomeadamente nos HSH que vivem com HIV ≥35 anos de idade, mulheres com ≥10 anos de transplante e mulheres com antecedentes de cancro ou lesões pré-cancerosas vulvares (grupos com taxas de incidência >40 por 100 000 pessoas -ano), Tabela 1. Em outros grupos de risco, como outras pessoas que vivem com HIV (mulheres ou homens que tem sexo com mulheres), HSH não imunodeprimidos, outros transplantados, mulheres com antecedentes de neoplasia genital cervical e vaginal, doentes não imunodeprimidos com condilomas, a decisão de fazer rastreio pode ser considerada e deve ser individualizada.

Após realização de citologia anal, deve ser feita referenciação para anoscopia de alta resolução no caso da presença de alteração no resultado da citologia (ASC-US+), Figura 1.

Figura 1: Rastreio em grupos de risco



ASC-US: *atypical squamous cells of undetermined significance*, NILM: *negative for intraepithelial lesions or malignancy*

O rastreio não deverá ser iniciado em situações em que não é possível a referenciação posterior para anuscopia de alta resolução. Os resultados alterados numa citologia devem ser sempre confirmados por anuscopia de alta resolução que permita a eventual deteção de lesões, confirmação histológica, e posterior tratamento dirigido. Os doentes com uma citologia ASC-H ou HSIL devem ser priorizados no acesso a anuscopia de alta resolução. No caso de uma citologia ASC-US, se tiver sido feito concomitantemente o teste de HPV, os doentes com infeção por HPV de alto risco devem ser priorizados na referenciação para anuscopia de alta resolução (em comparação com uma citologia ASC-US e HPV de alto risco negativo).

Nos casos em que a anuscopia de alta resolução não está disponível, uma vigilância anual com inspeção, toque rectal e anuscopia convencional pode ser considerada para eventual deteção precoce de carcinoma epidermóide anal (e não lesões pré-cancerosas).

No caso das mulheres com antecedentes de neoplasia vulvar não imunodeprimidas, a citologia tem menor sensibilidade que em pessoas que vivem com HIV, e em muitos casos podem também existir lesões pré-cancerosas perianais, estando assim mais limitada a avaliação por citologia anal. No entanto, não existem estudos, que permitam aferir o eventual benefício de uma estratégia de rastreio diferente neste grupo de doentes.

A citologia anal deve ser feita com recurso a escovas próprias para este efeito. Em caso de citologia não satisfatória ou não representativa, esta deve ser repetida.

O rastreio deve ser considerado, sobretudo em grupos de maior risco, como os HSH que vivem com HIV  $\geq 35$  anos, mulheres  $\geq 10$  anos de transplante e mulheres com antecedentes de cancro ou lesões pré-cancerosas vulvares (Nível evidência II, Grau recomendação B).

### **Tratamento de lesões pré-cancerosas anais**

O estudo ANCHOR é um estudo randomizado que decorreu em 25 centros nos EUA e que incluiu pessoas que vivem com HIV com  $\geq 35$  anos de idade e com diagnóstico de lesões pré-cancerosas anais. Foram incluídos 4446 pacientes, randomizados (1:1) para tratamento destas lesões ou monitorização sem tratamento. Foram diagnosticados 9 casos no grupo com tratamento e 21 casos no grupo sem tratamento. A taxa de progressão para o carcinoma epidermóide anal foi significativamente mais baixa no grupo tratado que no grupo com monitorização ativa em 57%.<sup>38</sup>

A maioria dos estudos mostra taxas de recorrência elevadas das lesões após tratamento.<sup>39</sup> Existem múltiplos tratamentos descritos para o tratamento das lesões pré-cancerosas anais, no entanto, faltam estudos randomizados que comparem as diferentes modalidades terapêuticas.<sup>40</sup>

As lesões pré-cancerosas devem ser tratadas para diminuir o risco de progressão para carcinoma epidermóide anal (Nível evidência I, Grau recomendação A).

### **Deteção precoce de carcinoma epidermóide anal**

Quando a prevenção deste tipo de cancro não é possível, é fundamental que a deteção seja feita o mais precoce possível, pois isto tem um impacto no prognóstico dos doentes.<sup>41</sup>

Em caso de queixas suspeitas, como retorragias, sensação de massa anal, proctalgia (ou outras), é importante que seja feita uma avaliação clínica atempada com recurso a inspeção, toque rectal, anoscopia e colonoscopia para exclusão de carcinoma epidermóide anal.<sup>42</sup>

A colonoscopia ou a rectosigmoidoscopia não estão recomendados como exames de rastreio e de deteção de lesões pré-cancerosas anais, dado não permitirem uma correta e completa avaliação canal anal e da região perianal.<sup>42</sup> No entanto, estes exames podem permitir uma deteção precoce de carcinoma epidermóide anal, sendo sobretudo importante, que em grupos de risco, seja feito um toque rectal minucioso e uma visualização da junção escamo-colunar com retroflexão durante a colonoscopia.<sup>42</sup>

Em caso de queixas suspeitas de cancro anal a avaliação deve ser feita com inspeção toque rectal, anoscopia convencional e colonoscopia (Nível evidência I, Grau recomendação A)

## **CONCLUSÕES**

Existem grupos de risco identificados para a infeção anal por HPV e as complicações associadas, sendo a mais grave o cancro. É importante promover a prevenção e a deteção



precoce do cancro epidermóide anal. Neste sentido, a vacinação contra o vírus HPV, a cessação tabágica, o rastreio de grupos de risco, o tratamento das lesões pré-cancerosas e a deteção precoce de cancro (com intuito de melhorar o prognóstico) são estratégias relevantes.

## REFERÊNCIAS

1. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2013; 27: 765-78.
2. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Eason AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* 2021; 148:38-47.
3. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017; 46:924-38.
4. Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer* 2016; 115: 1147-1155.
5. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, Gaisa MM, Palefsky JM, Sigel K. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112:829-838
6. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014; 41:660-664.
7. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, Gao L, Cheng SH, Donà MG, Goldstone SE, Schim van der Loeff MF, Neukam K, Meites E, Poynten IM, Dai J, Combes JD, Wieland U, Burgos J, Wilkin TJ, Hernandez AL, Iribarren Díaz M, Hidalgo-Tenorio C, Valencia Arredondo M, Nyitray AG, Wentzensen N, Chow EP, Smelov V, Nowak RG, Phanuphak N, Woo YL, Choi Y, Hu Y, Schofield AM, Woestenberg PJ, Chikandiwa AT, Hickey AC, de Pokomandy A, Murenzi G, Péré H, Del Pino M, Ortiz AP, Charnot-Katsikas A, Liu X, Chariyalertsak S, Strong C, Ong JJ, Yunihastuti E, Etienney I, Ferré VM, Zou H, Segondy M, Chinyowa S, Alberts CJ, Clifford GM. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV.* 2021; 8:e531-e543
8. Albuquerque A, Stirrup O, Nathan M, Clifford GM. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2020; 20:3520-3528
9. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16:205-242 Erratum in *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17:368.
10. Albuquerque A, Cappello C, Stirrup O. High-risk human papilloma virus, precancerous lesions and cancer in anal condylomas. *AIDS.* 2021; 35:1939-1948.
11. Deshmukh AA, Damgacioglu H, Georges D, Sonawane K, Ferlay J, Bray F, Clifford GM. Global burden of HPV-attributable squamous cell carcinoma of the anus in 2020, according to sex and HIV status: A worldwide analysis. *Int J Cancer.* 2023; 152:417-428.
12. Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MAP, Huh WK, Chan JK. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001-2017. *JAMA Netw Open.* 2022;5: e222530.
13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
14. Zhang ER, Pfeiffer RM, Austin A, Clarke MA, Hayes J, Horner MJ, Monterosso A, Pawlish KS, Engels EA, Shiels MS. Impact of HIV on anal squamous cell carcinoma rates in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114:1246-1252
15. Damgacioglu H, Lin YY, Ortiz AP, Wu CF, Shahmoradi Z, Shyu SS, Li R, Nyitray AG, Sigel K, Clifford GM, Jay N, Lopez VC, Barnell GM, Chiao EY, Stier EA, Ortiz-Ortiz KJ, Ramos-Cartagena JM, Sonawane K, Deshmukh AA. 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.* 2023; 41:1228-1238
16. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40:1165-1176.

17. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16:852-871
18. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, Cuming T, Nathan M, Goldstone S, Richel O, Barroso LF, Darragh TM, Law C, Bouchard C, Stier EA, Palefsky JM, Jay N. International anal neoplasia society. international anal neoplasia society guidelines for the practice of digital anal rectal examination. *J Low Genit Tract Dis*. 2019; 23:138-146.
19. Kreuter A, Pothoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M, Schmitt M, Pfister H, Wieland U; German Competence Network HIV/AIDS. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol*. 2010; 162:1269-77
20. Albuquerque A. Cytology in anal cancer screening: practical review for clinicians. *Acta Cytol*. 2019;1-7
21. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287:2114-2119.
22. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso LF, Stier EA, Bouchard C, Almada J, Jay N. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 20:283-291
23. Albuquerque A, Sheaff M, Stirrup O, Cappello C, Bowring J, Cuming T, De Masi A, Rosenthal AN, Nathan M. Performance of anal cytology compared with high-resolution anoscopy and histology in women with lower anogenital tract neoplasia. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:1262-1268.
24. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS*. 2010; 24:373-379
25. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, Stier EA, Wentzensen N. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer*. 2022; 151:1889-1901.
26. Kimura CMS, Nahas CSR, Silva-Filho EV, Ribeiro VL, Segurado AC, Alcântara FFP, Cecconello I, Nahas SC. High-risk human papillomavirus test in anal smears: can it optimize the screening for anal cancer? *AIDS*. 2021; 35:737-745.
27. Albuquerque A. High-resolution anoscopy: Uncharted territory for Gastroenterologists? *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1083-7.
28. Camus M, Lesage AC, Fléjou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? Prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis*. 2015; 19:156-60.
29. Kish MA; Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:851-4.
30. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023; 228:1496-1504
31. <https://www.sns24.gov.pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/#>, último acesso 16 Junho 2024
32. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N. Engl. J. Med*. 1987, 317:973-7
33. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; 101:270-80.
34. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, Weiss NS. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*. 1992; 135:180-9
35. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:1726-31
36. Keller K, Ramos-Cartagena JM, Guiot HM, Muñoz C, Rodríguez Y, Colón-López V, Deshmukh AA, Tirado-Gómez M, Ortiz AP. Association of smoking with anal high-risk HPV infection and histologically

- confirmed anal high-grade squamous intraepithelial lesions among a clinic-based population in Puerto Rico. *Cancer Treat Res Commun.* 2022; 30:100503
37. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, Pfeiffer RM, Engels EA. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol.* 2018; 36:68-75.
  38. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, Rosa-Cunha I, Arons A, Pugliese JC, Vena D, Sparano JA, Wilkin TJ, Bucher G, Stier EA, Tirado Gomez M, Flowers L, Barroso LF, Mitsuyasu RT, Lensing SY, Logan J, Abouafia DM, Schouten JT, de la Ossa J, Levine R, Korman JD, Hagensee M, Atkinson TM, Einstein MH, Cracchiolo BM, Wiley D, Ellsworth GB, Brickman C, Berry-Lawhorn JM; ANCHOR Investigators Group. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386:2273-2282.
  39. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, et al. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36:213–26.
  40. Albuquerque A. Future directions for research on anal precancerous lesion treatment. *J Low Genit Tract Dis.* 2023; 27: 356-357.
  41. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1116-1121.
  42. Albuquerque A, Nathan M, Cappello C, Dinis-Ribeiro M. Anal cancer and precancerous lesions: a call for improvement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6:327-334
  43. Albuquerque A, Cappello C, Stirrup O, Selinger CP. Anal high-risk human papillomavirus infection, squamous intraepithelial lesions, and anal cancer in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2023; 17:1228-1234.