

Câncer de canal anal no Brasil: por que devemos dar mais atenção à epidemiologia desta doença rara?

Mauro DS Donadio^a e Rachel P Riechelmann^b

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa (AC Camargo Cancer Center), São Paulo, CEP 01509-010, Brasil

^a<http://orcid.org/0000-0002-4705-4802>

^b<http://orcid.org/0000-0002-0107-9617>

Resumo

O câncer do canal anal é uma das doenças associadas ao vírus do papiloma humano (HPV), com incidência crescente. O comportamento sexual de alto risco e o ressurgimento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), associados à baixa cobertura vacinal contra o HPV, são fatores de risco para o aumento da incidência desse câncer. Neste artigo, os autores apontam questões pertinentes à maior exposição da população a alguns fatores de risco e discutem os dados epidemiológicos mais recentes desses fatores, particularmente aqueles preocupantes para países emergentes como o Brasil. Os autores também discutem políticas adotadas que não foram bem-sucedidas no combate ao aumento do HIV e HPV e que têm consequências diretas na incidência de câncer do canal anal.

Palavras-chave: *câncer anal, estudo epidemiológico, vacinas contra o HPV, aumento do HIV, comportamento sexual*

Correspondência para: Mauro DS Donadio

E-mail: mauro.donadio@accamargo.org.br

Publicado: 07/05/2020

Recebido: 20/01/2020

Os custos de publicação deste artigo foram suportados pelo ecâncer (número de registo de organização de beneficência do Reino Unido: 1176307).

Direitos autorais: © autores; licenciado *ecancermedicalscience*. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.

Introdução e contextualização

O carcinoma espinocelular do canal anal, geralmente denominado câncer do canal anal, é uma doença rara, mas sua frequência está aumentando, especialmente em grupos de alto risco [1]. Em todo o mundo, as taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade para o câncer anal são de 0,53 e 0,20 (por 100.000), respectivamente, e a doença foi responsável por cerca de 20.000 mortes em 2018 [2]. Nos países emergentes da América Latina, a incidência foi relatada em 0,92%, mas é provavelmente mais alta porque os dados nacionais estão subestimados devido a registros incompletos de câncer [2, 3].

Os fatores de risco conhecidos, exceto a idade e o uso de drogas imunossupressoras, são comportamentais [4]. O tabagismo aumenta significativamente o risco de desenvolver câncer anal, atingindo um risco relativo de 9,4 nos homens quando comparado aos não fumantes [5]. Sexo de alto risco, com múltiplos parceiros e anorreceptivo também aumenta o risco relativo de câncer anal [5]. Uma história de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), como herpes, gonorreia, sífilis, clamídia e particularmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) subjacente, é um dos fatores de risco mais importantes [5]. No entanto, o principal fator de risco é a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) [6, 7]. Evidências crescentes indicam que cepas oncogênicas de HPV, especificamente os subtipos 16 e 18, causam câncer no canal anal, como é conhecido por ocorrer no colo do útero, cabeça e pescoço [5]. Estudos recentes de base populacional dos Centros de Controle de Doenças (CDC) dos EUA mostram que 91% das neoplasias do colo do útero, 75% das vaginais, 91% das anais e 70% das orofaríngeas são atribuíveis a qualquer tipo de HPV [8]. Todos os anos nos Estados Unidos, estima-se que 44.000 novos cânceres sejam atribuíveis ao HPV [8].

Entre os mais de 240 tipos descritos, os genótipos HPV 16 e 18 são considerados de alto risco, porque, ao integrar seu DNA no genoma da célula hospedeira, codificam oncoproteínas com propriedades estimulantes, permitindo a progressão de lesões pré-neoplásicas para carcinoma invasivo [26]. A perda da função supressora da proteína E2 após a quebra em sua região durante a integração do DNA resulta no aumento da expressão das proteínas virais E6, que inativam a proteína p53, e E7, que inibem a proteína Rb. A diminuição da atividade dessas proteínas de controle celular, associadas ao aumento da expressão de oncoproteínas estimulantes virais, permite a imortalização das células infectadas e a invasão, caracterizando o carcinoma [9].

Atualmente, quase 90% das amostras de tumores de câncer anal são HPV positivas, com taxas diferentes de acordo com a localização geográfica. A infecção pelo HPV 16 é a mais comum, presente em 86% dos casos. Em alguns casos, a coinfeção com vários tipos de HPV foi encontrada [10].

Um estudo brasileiro em andamento para determinar a prevalência de HPV em mulheres e homens sexualmente ativos com idades entre 16 e 25 anos e para investigar diferenças regionais em tipos de prevalência e de vírus mostrou que, para 5.812 mulheres e 1.774 homens analisados com idade média de 20,6 anos (IC95% 20,5–20,7), 17,7% dos participantes relataram a presença de uma IST anterior ou testaram positivo para os testes rápidos de HIV ou sífilis. Em relação ao HPV, 35,2% ($n = 2.669$) das amostras coletadas foram testadas quanto à presença do vírus e genotipadas para definição do subtipo. Geralmente, a prevalência estimada de HPV foi de 54,6% e o HPV de alto risco estava presente em 38,4% dos participantes. O estudo também mostrou que comportamento sexual de risco foi observado em 83,4% dos entrevistados, com a média de parceiros sexuais no último ano em 2,2 (IC95% 1,7-2,7) e a média de parceiros sexuais nos últimos 5 anos em 7,5 (IC95% 4,5-10,6) [11].

Por se tratar de uma doença fortemente relacionada ao HPV, a maioria (cerca de 85%) dos cânceres do canal anal é de origem celular escamosa [6]. Nos demais casos, cerca de 10% são adenocarcinomas e 5% são tipos raros de tumores, como melanoma, carcinoma de pequenas células e tumores metastáticos de outros locais [5].

O tratamento moderno dessa doença foi aperfeiçoado ao longo dos anos por muitos estudos, como o de Nigro *et al* [12], e baseia-se na quimioterapia associada à radioterapia, deixando a cirurgia como uma opção de resgate [13]. No cenário paliativo, a carboplatina + paclitaxel substituiu a cisplatina e a 5FU como opção de primeira linha de acordo com os dados randomizados do ensaio interAACT, com um ganho médio geral de sobrevida (20 versus 12,3 meses; taxa de risco (HR) 2.0; $p = 0,014$) e melhor perfil de tolerância [14]. Além disso, o pembrolizumabe e o nivolumabe demonstraram alguma eficácia nos estudos iniciais de imunoterapia, com taxas de resposta de 17% e 24%, respectivamente [15, 16]. Uma das principais formas de combater a doença, no entanto, baseia-se na imunização da população contra o HPV, sendo o agente mais utilizado a vacina quadrivalente [17, 18], enquanto a evidência da citologia anal oncológica como medida de rastreamento para grupos de alto risco não é robusta o suficiente para implementação mundial [19].

A seguir, discutiremos alguns aspectos pertinentes e preocupantes sobre o aumento da incidência de câncer anal no Brasil, que podem se aplicar a outros países emergentes.

Discussão

Uso e redução de tabaco

Entre 1989 e 2013, a porcentagem de adultos fumantes no Brasil caiu significativamente devido às inúmeras ações adotadas pela Política Nacional de Controle do Tabaco, concedida em 1988 [20]. Dados oficiais mostram que, em 1989, 34,8% da população acima de 18 anos era fumante e que, na última pesquisa de 2017–2018, esse percentual caiu para 10,1%, como mostra a [Tabela 1](#) [21]. Considerando o período de 1989 a 2010, a queda no percentual de fumantes no Brasil foi de 46%, como consequência das Políticas de Controle do Tabaco implementadas. Estima-se que cerca de 420.000 mortes foram evitadas nesse período [22], confirmando a importância de políticas públicas de saúde bem planejadas e com adesão pela população.

Tabela 1: Frequências e números de tabagismo e HIV de 2008 e 2018 no Brasil.

	2008	2018
Tabagismo*	18,5%	10,1%
HIV por sexo de alto risco**	49,1%	62%
Infecção por HIV ***	7.805	244.256

* percentual da população brasileira acima de 18 anos

** casos relatados de 13 anos ou mais de aquisição do HIV devido à relação homossexual ou bissexual

*** Número total de casos reportados com idade igual ou superior a 13 anos

fonte: INCA - Instituto Nacional do Câncer. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. 2019

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2018

Maior incidência de HIV

Infelizmente, as políticas de HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) parecem não alcançar o mesmo sucesso. De acordo com o boletim epidemiológico do HIV/Aids de 2018, nos últimos 10 anos, o número de pessoas infectadas pelo HIV aumentou exponencialmente ([Tabela 1](#)), com uma predominância masculina crescente (a proporção homem:mulher aumentou de 1,4 para 2,6), e o aumento da detecção da aids ocorre a partir dos 15 anos para ambos os sexos [[23](#)]. Foi detectada uma alteração no padrão de contágio do vírus, com transmissão heterossexual diminuída e aumento entre homens que fazem sexo com homens (HSH). A exposição sexual heterossexual masculina caiu de 44,3% para 34,9%, sendo estável entre as mulheres (96,9% para 96,6%), e a homossexual ou bissexual aumentou de 49,1% para 62% [[23](#)].

No entanto, o boletim também mostra uma diminuição no número de mortes associadas ao HIV [[23](#)], o que contribui para uma maior incidência de câncer do canal anal atribuída a dois fatores principais: aumento da sobrevida entre indivíduos com infecção pelo HIV e aumento da atividade sexual de alto risco resultando em um aumento das taxas de aquisição de HPV e, portanto, um maior risco de desenvolver câncer ao longo do tempo. Embora a infecção pelo HIV seja um fator de risco bem estabelecido para o câncer do canal anal, o risco associado ao canal anal não é reduzido pelo uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) [[5](#)]. Há um risco 12 vezes maior de câncer anal em pessoas que foram infectadas pelo HIV por 15 anos ou mais em comparação com aquelas que foram infectadas pelo HIV por 5 anos ou menos [[5](#)].

Políticas públicas de imunização

Outra política que enfrentou dificuldades é a imunização contra o HPV. Duas vacinas contra o HPV (bivalente e quadrivalente) são licenciadas pela Food and Drug Administration (FDA) e estão disponíveis no Brasil. A vacina quadrivalente contra HPV demonstrou prevenir lesões vaginais, vulvar e anal pré-cancerosas associadas ao HPV 16 e HPV 18 e verrugas anogenitais associadas ao HPV 6 e ao HPV 11 [[17](#), [18](#)]. A série de 3 doses tem eficácia muito alta na prevenção do câncer de colo do útero associado a vírus [[17](#)].

Como o câncer de colo do útero, o câncer anal é precedido por neoplasia intraepitelial de alto grau [[18](#)]. Estudos avaliando a eficácia da imunização mostraram que a taxa de neoplasia intraepitelial anal de grau 2 ou 3 relacionada à infecção pelo HPV 6, 11, 16 ou 18 foi reduzida em 54,2% (IC95% 18, 0-75,3) na intenção de tratar população e 74,9% (IC95%, 8,8-95,4) na população de eficácia por protocolo [[18](#)]. Os riscos correspondentes de infecção anal persistente por HPV

6, 11, 16 ou 18 foram reduzidos em 59,4% (IC95%, 43,0-71,4) e 94,9% (IC95%, 80,4-99,4), respectivamente, entre HSH [18]. Esses dados mostram que as vacinas são profilaxias eficazes. No entanto, eles não impedem a progressão da infecção existente para doença ou tratam a doença existente [24].

O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização recomenda que meninas e meninos sejam vacinados rotineiramente aos 11 ou 12 anos de idade e, para aqueles que não foram vacinados quando eram mais jovens, mulheres jovens até 26 anos e homens jovens até 21 anos de idade devem ser vacinados. O comitê também recomenda que os homens que fazem sexo com homens sejam vacinados aos 26 anos [25].

No Brasil, o Sistema Único de Saúde incluiu, em março de 2014, a vacina quadrivalente contra o HPV no Programa Nacional de Imunização (PNI), atualmente disponível para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, em duas doses com intervalos de 6 meses. Para pessoas vivendo com HIV, transplantadas e pacientes com câncer submetidos a quimioterapia e radioterapia e com idades entre 9 e 26 anos, a vacina quadrivalente contra o HPV está disponível em três doses [26]. Até junho de 2017, 18 milhões de doses foram aplicadas à população feminina em todo o país, mas apenas 7,1 milhões de meninas receberam o esquema completo de vacinação em duas doses preconizado pelo Ministério da Saúde, que representa 47% do público-alvo. Para os meninos, apenas 23,6% dos 3,61 milhões de adolescentes de 12 a 13 anos receberam a primeira dose da vacina [26].

A baixa cobertura vacinal, no entanto, não é específica dos países emergentes. Nos Estados Unidos, a subutilização de vacinas é uma preocupação permanente. Um relatório do CDC de 2012 estimou que a cobertura de imunização dos adolescentes foi de 54% para 1 dose e apenas 33% para a recomendação de 3 doses. [27] Os motivos citados para a baixa penetração inclui falta de conhecimento sobre os benefícios da vacina, preocupações com a segurança da vacina e a percepção dos pais de que seus filhos não eram sexualmente ativos e, portanto, não precisavam ser vacinados [27].

Estudos brasileiros para averiguar os motivos da baixa cobertura vacinal mostraram que a aceitação dos pais da vacina contra o HPV para filhas e crianças menores de 18 anos foi alta (92% e 86%, respectivamente) [28]. Os pais que aceitavam a vacina contra o HPV para suas filhas, mas não para seus meninos, eram mais propensos a ignorar que a vacina é recomendada para meninos. As atitudes associadas à aceitação da vacina contra o HPV incluem: crença geral em vacinas, confiança no PIN e eficácia da vacina contra o HPV. Menos de um terço dos pais (30%) sabia que havia uma vacina para prevenir verrugas genitais, e apenas 37% reconheceram que os preservativos não são totalmente protetores contra a infecção pelo HPV. O motivo mais comum para recusar a vacinação contra o HPV em ambas as crianças foi "medo de reações ou eventos adversos" relatado como principal motivo por 51% dos pais. Entre os pais que recusaram a vacinação contra o HPV para meninos (mas a aceitaram para filhas), o motivo mais comumente relatado foi "a vacina contra o HPV não é recomendada para meninos" (74% como o principal motivo) [28].

No entanto, sabe-se que 92,1% dos eventos adversos relacionados à vacina são classificados como não graves. Entre os eventos adversos não graves, os sintomas generalizados mais comumente relatados foram síncope, tontura, náusea, dor de cabeça, febre e urticária; os sintomas locais mais comumente relatados foram dores no local da injeção, vermelhidão e edema. Entre as 600.588 doses de vacina quadrivalente administradas a mulheres de 9 a 26 anos, não houve aumento

significativo do risco de eventos adversos pré-especificados após a vacinação, incluindo síndrome de Guillain-Barré, convulsões, síncope, apendicite, acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso, anafilaxia e outras reações alérgicas [17].

O aumento do uso de vacinas contra o HPV por adultos jovens pode ser o mecanismo mais econômico para prevenir a morbimortalidade do câncer do canal anal nas próximas décadas. O grande desafio da saúde pública é desenvolver formas precisas de comunicação sobre o HPV para que as pessoas entendam a importância da prevenção e os problemas associados ao vírus.

Sinergia entre HPV e HIV

Como testemunhamos o aumento exponencial na incidência de infecção pelo HIV, um novo estudo mostra que a maioria dos jovens exibe comportamento sexual de alto risco e alta prevalência de HPV de alto risco [11]. As pessoas com HIV, mesmo quando efetivamente tratadas com HAART, têm risco e taxa de aquisição de HPV elevados, porque apresentam disfunção de células B, células T e células NK, inflamação persistente, e anormalidades epiteliais da mucosa persistentes. Além disso, as pessoas co-infectadas têm uma frequência mais alta de vários tipos de HPV e um aumento na taxa de doenças relacionadas ao HPV, incluindo uma progressão mais rápida de doenças malignas [29].

Outro estudo brasileiro anterior mostrou que quase todas as mulheres com HIV estão infectadas com HPV, com alta frequência de múltiplos genótipos de HPV. Das 208 mulheres infectadas pelo HIV, 98% testaram positivo para o DNA do HPV. No geral, a genotipagem de hibridação reversa revelou genótipos únicos em 43 (21,1%) e múltiplos genótipos foram detectados em 161 (78,9%) dos 204 pacientes positivos para o DNA do HPV, com uma média de 3,1 genótipos por paciente (variando de 1 a 10 genótipos). O HPV 6 foi o genótipo mais prevalente, e foi observado em 39,2% dos pacientes, seguido pelos genótipos 51 (31,9%), 11 (26,0%), 18 (24,0%) e 16 (22,5%). Dos genótipos detectados, 40,9% eram de baixo risco, 21,2% da população do estudo continha apenas genótipos de alto risco, enquanto 64,3% possuíam genótipos de alto e baixo risco. O estudo também avaliou a citologia oncótica cervical e descobriu que pelo menos um genótipo de alto risco estava presente em 89% das amostras da classe I, 84% das amostras da classe II e 82% das amostras da classe III. Dos 28 pacientes com lesões intraepiteliais escamosas, 18% tinham genótipos exclusivamente de baixo risco, 46% tinham genótipos de baixo e alto risco e 36% tinham genótipos exclusivamente de alto risco [30].

Parece lógico, então, que a população infectada pelo HIV deva ser priorizada nas campanhas de imunização contra o HPV. O HIV, no entanto, geralmente reduz a capacidade de resposta e a eficácia da vacina. Mesmo indivíduos que foram tratados e que suprimiram as cargas virais por mais de 5 anos têm defeitos específicos na função das células T auxiliares de memória, levando a respostas reduzidas de células B [29]. Um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a eficácia da vacina quadrivalente na prevenção do HPV anal em pacientes com HIV, interrompido precocemente pela futilidade, envolveu 575 indivíduos HIV positivos com idade entre 41 e 52 anos, mediana CD4 de 606 células/ μ L, 88% com carga viral <200 cópias/mL. O objetivo primário foi a eficácia da vacina contra a nova infecção persistente pelo HPV 6, 11, 16 e 18, que correspondeu a 22%, considerada não significativa. Foi observada alta soropositividade basal para o HPV, sugerindo que a eficácia da vacina pode ter sido

comprometida por infecções subclínicas/latentes não detectadas prevalentes na linha de base [31].

Uma coorte canadense avaliou 432 pacientes HIV-positivo com idades entre 9 e 65 anos (CD4 mediana de 500, 69% com carga viral <50 cópias/mL) que receberam três doses da vacina quadrivalente. Das mulheres que atenderam aos critérios de inclusão para as análises de eficácia de acompanhamento de 2 anos (95,3% das que receberam 3 doses), a população com intenção de tratar foi de 279 e as taxas de incidência foram de 2,3/100/ano para infecção persistente dos genótipos 6, 11, 16 e 18 (a maioria foi devido ao HPV 18) e 2,3/100/ano para verrugas genitais. Os casos persistentes de HPV mostraram contagens de CD4 mais baixas (mediana de 333 células/ μ L) [32]. Nas mulheres vacinadas sem HIV, a taxa de infecção persistente é de 0,1/100/ano [29]. Um terceiro estudo sobre a eficácia da vacina quadrivalente em pacientes que foram expostos ou infectados perinatalmente pelo HIV e posteriormente vacinados na adolescência mostrou que a soroconversão ao HPV 6, 11, 16 e 18 ocorreu em 83%, 84%, 90% e 62% daqueles infectados com HIV e 94%, 96%, 99% e 87% daqueles expostos ao HIV, respectivamente ($p < 0,05$). Houve uma maior incidência de verrugas genitais e citologia oncótica cervical anormal naqueles infectados pelo HIV [33].

Existem vários estudos examinando a imunogenicidade das vacinas contra o HPV em pessoas com HIV e, em geral, há alguma redução nos níveis de anticorpos contra o HPV em comparação com indivíduos HIV-negativo [29]. No entanto, a falta de evidências sólidas da eficácia da vacina do HPV contra o HIV é uma preocupação significativa e requer mais testes clínicos.

Conclusão

Apesar do declínio do tabagismo, países emergentes como o Brasil testemunharam um aumento persistente na infecção pelo HIV, sem dúvida associado à uma mudança no padrão de comportamento sexual da população em risco. Esses importantes fatores de risco comportamentais devem fazer com que a epidemiologia da infecção pelo HPV, seja por maior incidência ou co-infecção com múltiplos subtipos e HIV, mude nos próximos anos, causando um aumento na incidência de tumores relacionados ao HPV, entre eles o carcinoma do canal anal. Ainda não há evidências sólidas para rastrear o câncer anal, e as medidas de profilaxia contra o HPV enfrentaram sérias dificuldades devido à informações equivocadas pela população, baixa cobertura dos programas de imunização e provável menor eficácia das vacinas em pessoas imunossuprimidas. É imperativo e urgente disseminar conhecimento de maneira clara e objetiva sobre os riscos relacionados às práticas sexuais de alto risco e orientar efetivamente as medidas de proteção da população, incentivando o debate técnico e garantindo o acesso à saúde, insistindo em melhorar a cobertura vacinal e os programas de controle do HIV. Caso contrário, além de testemunharmos um aumento de outras doenças associadas ao HPV, ficaremos indignados ao ver não apenas a crescente incidência de câncer do canal anal, mas também o custo que isso implica, seja relacionado ao seu complexo tratamento ou à qualidade de vida e, é claro, para a própria vida.

Como o aumento no uso de vacinas contra o HPV por adultos jovens pode ser o mecanismo mais econômico para prevenir a morbimortalidade por câncer do canal anal nas próximas décadas, uma estratégia que poderia aumentar a cobertura vacinal é a imunização obrigatória de todos os adolescentes nas escolas. Além

disso, a ampliação de recursos públicos voltados ao combate do HIV/Aids visando a sua prevenção, ou seja, ampliar o fornecimento de preservativos e promover uma ampla publicidade enfatizando a seriedade, os custos e as consequências da aids para a população e que o aumento dessa doença está intimamente ligado a comportamentos sexuais de alto risco, sugerindo também maior cuidado em relação a esses comportamentos por meio de materiais educacionais nas escolas. Indivíduos de alto risco, como HSH e pacientes infectados pelo HIV, devem ser rotineiramente rastreados para câncer anal através de exame clínico; a detecção de tumores em estágio inicial melhora as taxas de cura. A política bem-sucedida de combate ao tabaco deve continuar e contar com a renovação de fundos e as próprias políticas. Por fim, com o aumento projetado nos casos de câncer do canal anal, os serviços de oncologia devem ser ampliados e preparados com profissionais especializados e infraestrutura capaz de atender a essa demanda.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Fonte de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Advertências

As opiniões expressas no relatório apresentado são de responsabilidade dos autores e não representam necessariamente a posição oficial da instituição a que pertencem.

Contribuição dos autores

Ambos os autores contribuíram igualmente para o manuscrito.

Ajuda financeira

Nenhuma a declarar.

Referências

1. Nelson RA, Levine AM, and Bernstein L, *et al* (2013) **Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States** *J Clin Oncol* **31**(12) 1569–1575 <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2524> PMID: [23509304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23509304/) PMCID: [3753461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3753461/)

2. World Health Organization. **International Agency for Research on Cancer** [<http://gco.iarc.fr>] Date accessed: 26/08/19
3. National Cancer Institute. **Cancer statistics** [<https://www.inca.gov.br>] Date accessed: 26/08/19
4. National Comprehensive Cancer Network. *Anal Carcinoma* (Plymouth Meeting:) [<https://www.nccn.org>] Date accessed: 1/04/19
5. Nelson VM and Benson AB 3rd (2017) **Epidemiology of anal canal cancer** *Surg Oncol Clin N Am* 26(1) 9–15 <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.001>
6. Johnson LG, Madeleine MM, and Newcomer LM, *et al* (2004) **Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000** *Cancer* 101(2) 281–288 <https://doi.org/10.1002/cncr.20364> PMID: [15241824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241824/)
7. Holly EA, Ralston ML, and Darragh TM, *et al* (2001) **Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women** *J Natl Cancer Inst* 93(11) 843–849 <https://doi.org/10.1093/jnci/93.11.843> PMID: [11390533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11390533/)
8. **How Many Cancers Are Linked with HPV Each Year?** US Department of Health and Human Services, Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention [<https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>] Date accessed: 22/03/20
9. Klingelhutz AJ and Roman A (2012) **Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses** *Virology* 424(2) 77–98 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.12.018> PMID: [22284986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284986/) PMCID: [3703738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3703738/)
10. Mai S, Welzel G, and Ottstadt M, *et al* (2015) **Prognostic relevance of HPV infection and p16 overexpression in squamous cell anal cancer** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93(4) 819–827 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.004> PMID: [26530750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530750/)
11. Associação Hospitalar Moinhos de Vento **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares** [http://www.iepmoinhos.com.br/pesquisa/downloads/LIVRO-POP_Brasil_-_Resultados_Preliminares.pdf] Date accessed: 18/08/19

- 12.** Nigro ND, Seydel HG, and Considine B, *et al* (1983) **Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal** *Cancer* **51**(10) 1826–1829 [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830515\)51:10<1826::AID-CNCR2820511012>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1826::AID-CNCR2820511012>3.0.CO;2-L) PMID: [6831348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6831348/)
- 13.** Longo WE, Vernava AM, and Wade TP, *et al* (1994) **Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy** *Ann Surg* **220**(1) 40–49 <https://doi.org/10.1097/00000658-199407000-00007> PMID: [8024357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8024357/) PMCID: [1234285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1234285/)
- 14.** Rao S, Sclafani F, and Eng C, *et al* (2015) **InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease—an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial** *J Clin Oncol* **33**(3_suppl) TPS792–TPS792 https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.3_suppl.tps792
- 15.** Ott PA, Piha-Paul SA, and Munster P, *et al* (2017) **Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal** *Ann Oncol* **28**(5) 1036–1041 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx029> PMID: [28453692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453692/) PMCID: [5406758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5406758/)
- 16.** Morris VK, Salem ME, and Nimeiri H, *et al* (2017) **Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study** *Lancet Oncol* **18**(4) 446–453 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30104-3) PMID: [28223062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223062/) PMCID: [5809128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5809128/)
- 17.** Dunne EF, Markowitz LE, and Saraiya M, *et al* (2014) **CDC grand rounds: Reducing the burden of HPV-associated cancer and disease** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **63**(4) 69–72 PMID: [24476977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476977/) PMCID: [4584896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4584896/)
- 18.** Palefsky JM, Giuliano AR, and Goldstone S, *et al* (2011) **HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia** *N Engl J Med* **365**(17) 1576–1585 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010971> PMID: [22029979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029979/)
- 19.** Moscicki AB, Darragh TM, and Berry-Lawhorn JM, *et al* (2015) **Screening for anal cancer in women** *J Low Genit Tract Dis* **19**(3 Suppl 1) S27–S42 <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000117> PMID: [26103446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103446/) PMCID: [4479419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4479419/)

- [20.](#) Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Inca) (2001) *Coordenação de Prevenção e Vigilância—CONPREV. Programa Nacional de Controle do Tabagismo e outros Fatores de Risco—Brasil* (Rio de Janeiro: Inca)
- [21.](#) Instituto Nacional do Câncer. **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco** [<https://www.inca.gov.br>] Date accessed: 18/08/19
- [22.](#) Levy D, de Almeida LM, and Szklo A (2012) **The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation** *PLoS Med* 9(11) e1001336 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336> PMID: [23139643](#) PMCID: [3491001](#)
- [23.](#) Brasil. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV / AIDS 2018** [<http://www.aids.gov.br>] Date accessed: 18/08/19
- [24.](#) Hildesheim A, Herrero R, and Wacholder S, *et al* (2007) **Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial** *JAMA* 298 743–753 <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.743> PMID: [17699008](#)
- [25.](#) Markowitz LE, Dunne EF, and Saraiya M, *et al* (2014) **Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** *MMWR Recomm Rep* 63(RR-05) 1–30 PMID: [25167164](#)
- [26.](#) Brasil. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação** [<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao>] Date accessed: 26/08/19
- [27.](#) Centers for Disease Cancer Prevention. **Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007–2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2013 – United States** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(29) 591–595
- [28.](#) Lobão WM, Duarte FG, and Burns JD, *et al* (2018) **Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery?** *PLoS One* 13(11) e0206726 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206726>

[29.](#) Lacey CJ (2019) **HPV vaccination in HIV infection** *Papillomavirus Res* **8** 100174 <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100174> PMID: [31252073](#) PMCID: [6603434](#)

[30.](#) Levi JE, Kleter B, and Quint WG, *et al* (2002) **High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil** *J Clin Microbiol* **40**(9) 3341–3345 <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3341-3345.2002> PMID: [12202576](#) PMCID: [130803](#)

[31.](#) Wilkin TJ, Chen H, and Cespedes MS, *et al* (2018) **A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 Years or older: AIDS clinical trials group protocol A5298** *Clin Infect Dis* **67** 1339–1346 <https://doi.org/10.1093/cid/ciy274> PMID: [29659751](#) PMCID: [6186857](#)

[32.](#) McClymont E, Lee M, and Raboud J, *et al* (2019) **The efficacy of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in girls and women living with HIV** *Clin Infect Dis* **68** 788–794 <https://doi.org/10.1093/cid/ciy575>

[33.](#) Moscicki AB, Karalius B, and Tassiopoulos K, *et al* (2019) **human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth** *Clin Infect Dis* **21** pii:ciy1040 <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1040>