

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2022

Tumores Gastrointestinais

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2022

Tumores Gastrointestinais



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerente geral

Sâmya Nascimento

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Heryka Nascimento e Lucas Barroso

Revisora

Camila Morais

Designers gráficos

André Giordano, Douglas Almeida, Ivo Nunes, Mariana Matos e Monica Mendes

Projetos Especiais

Bruno Aires e Thaís Novais

Gerentes de relacionamento

Fabiana Costa, Karina Maganhini e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Sabrina Silva e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). D'Alpino, Renata; Ferreira, Artur; Lino, Flora; Souto, Mirela.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Gastrointestinais / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2022.

ISBN 978-65-87679-85-3 (coleção impressa)

ISBN 978-65-87679-78-5 (volume impresso)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Gastrointestinais. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. D'Alpino, Renata; V. Ferreira, Artur; VI. Lino, Flora; VII. Souto, Mirela.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Conselho de Administração do Grupo Oncoclínicas; médico oncologista do Oncocentro Belo Horizonte; membro do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology) e da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business)

Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Diocesio Andrade

Coordenador do módulo Tumores Ginecológicos

Mariana Laloni

Coordenadora do módulo Tumores Torácicos

Mariane Fontes Dias

Coordenadora do módulo Tumores Geniturinários

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Max Mano

Coordenador do módulo Tumores da Mama

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica

Renata D'Alpino

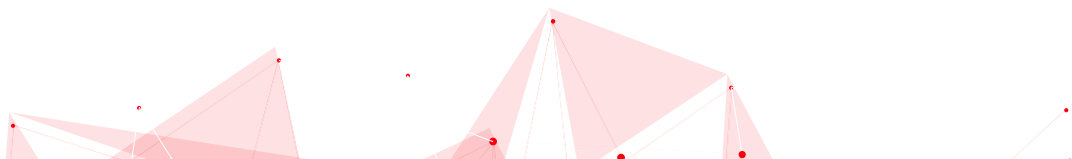
Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

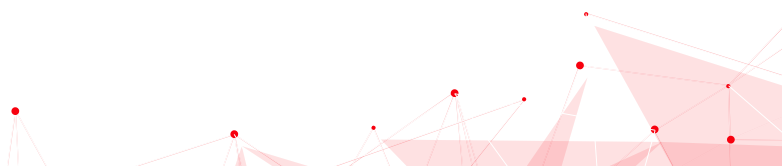
Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría



SUMÁRIO

12	Capítulo 1 Câncer de canal anal
22	Capítulo 2 Câncer colorretal
34	Capítulo 3 Câncer colorretal metastático
44	Capítulo 4 Câncer de esôfago
62	Capítulo 5 Câncer de estômago
80	Capítulo 6 Câncer de intestino delgado
88	Capítulo 7 Câncer de reto
102	Capítulo 8 Hepatocarcinoma
114	Capítulo 9 Neoplasia de pâncreas
128	Capítulo 10 Vias biliares
142	Capítulo 11 Neoplasias neuroendócrinas (NNEs)
154	Capítulo 12 GIST

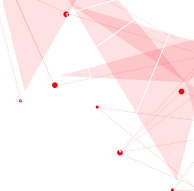


PREFÁCIO

A educação vem ganhando cada vez mais espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos a segunda edição do **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizada, revisada e pronta para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O OC-TEOC é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.



Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2022

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas
Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas
Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino
Maria Guiomar Benuto Frastorne – Especialista de Ensino
Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico
João Paulo de Almeida – Analista Administrativo II
Vitor Alexandre Sotelo da Silva Lopes – Analista Administrativo II
Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

VIDEOAULAS

Tumores Gastrointestinais

1. Neoplasia de esôfago e junção esofagogástrica

Professora: Dr^a. Flora Lino

2. Neoplasia de estômago

Professora: Dr^a. Flora Lino

3. Carcinoma hepatocelular

Professor: Dr. Artur Ferreira

4. Colangiocarcinoma e tumores de vesícula biliar

Professor: Dr. Artur Ferreira

5. Câncer de pâncreas

Professor: Dr. Artur Ferreira

6. Tumores neuroendócrinos

Professora: Dr^a. Renata D'Alpino

7. Neoplasias de intestino delgado

Professora: Dr^a. Flora Lino

8. Câncer de cólon: doença localizada

Professora: Dr^a. Mirela Souto

9. Câncer de reto: doença localizada

Professora: Dr^a. Mirela Souto

10. Câncer colorretal metastático

Professora: Dr^a. Renata D'Alpino

11. Câncer de canal anal

Professora: Dr^a. Mirela Souto

Assista às videoaulas por meio do QR Code abaixo:



COLABORADORES

Coordenador



Drª. Renata D'Alpino

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; fellowship em Tumores Gastrointestinais pelo BC Cancer Agency, de Vancouver, no Canadá; diretora científica do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); coordenadora nacional de Tumores Gastrointestinais e Neuroendócrinos do Grupo Oncoclínicas

Professores



Dr. Artur Ferreira

Oncologista clínico da Oncoclínicas - SP; oncologista clínico do Centro Paulista de Oncologia (CPO) e do Hospital Nove de Julho, em São Paulo; membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)



Drª. Flora Lino

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RJ; membro do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); membro da American Society of Clinical Oncology; oncologista do Hospital Federal de Ipanema, no Rio de Janeiro; pesquisadora no Inca



Drª. Mirela Souto

Oncologista clínica da Oncoclínicas - BA; médica do Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) e do Hospital Português da Bahia; membro do Time de Tumores Gastrointestinais e de Tumores do Sistema Nervoso Central do NOB



Capítulo 1

Câncer de canal anal

1. INTRODUÇÃO

O câncer de canal anal é raro e corresponde a aproximadamente 3% dos tumores do trato digestivo¹. Nas últimas décadas, houve um aumento na incidência dessas neoplasias, possivelmente associada a: maior número de indivíduos infectados pelo papilomavírus humano (HPV), tabagismo, quantidade de parceiros sexuais, relação sexual por via anal, infecção pelo HIV e outras condições de imunossupressão crônica^{2,3}.

A maioria desses tumores surge de lesões precursoras chamadas de neoplasia intraepitelial anal (NIA), assim como ocorre na carcinogênese dos tumores de colo uterino. No entanto, na população geral, a minoria dos pacientes com NIA evolui para carcinoma invasivo. Já em homens homossexuais portadores de HIV, essa taxa é maior que 36%^{4,5}.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma escamocelular (CEC). Adenocarcinoma e tumores neuroendócrinos são mais raros⁶. Existem também os tumores perianais, que envolvem a transição entre a pele e a margem anal. Na maioria das vezes, são CECs e tratados de forma semelhante aos tumores clássicos de canal anal⁷.

A drenagem linfática depende do local de origem da neoplasia. Tumores acima da linha denteada apresentam drenagem semelhante aos primários de reto (ilíaca interna e mesorretal) e, abaixo dessa linha, acometem linfonodos inguinais superficiais e ilíacos externos⁸⁻¹⁰.

Atualmente, pessoas com idades entre nove e 26 anos podem receber vacinas tetravalentes para prevenção de lesões associadas ao HPV dos tipos seis, 11, 16 e 18 e, conseqüentemente, para prevenção de câncer de canal anal^{4,5}.

2. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Nos últimos anos, o aumento na incidência desses tumores foi notado principalmente entre homens jovens negros e mulheres de 60 a 69 anos. Além disso, houve também um aumento do número de casos de doença localmente avançada e a distância, além de aumento da mortalidade^{11,12}.

Um grupo em que a prevalência desses tumores chama atenção é o dos homossexuais do sexo masculino e em pacientes infectados pelo HIV. A despeito do advento das terapias antirretrovirais, não houve um declínio de número de casos nesse grupo, ao contrário do que se observou com as outras neoplasias relacionadas a HIV^{13,14}.

3. QUADRO CLÍNICO

Sangramento retal é o sintoma mais comum, presente em quase metade dos pacientes. Trinta por cento dos pacientes cursam com dor anal e tenesmo, enquanto 20% são assintomáticos ao diagnóstico¹⁵⁻¹⁷. Homens homossexuais apresentam verrugas genitais em 50% dos casos, ao passo que, dentre pacientes heterossexuais, esse número é de aproximadamente 30%¹⁸.

4. ESTADIAMENTO

A maioria dos pacientes apresenta lesões T1/T2 ao diagnóstico, e menos de 20% abrem o quadro com acometimento linfonodal^{17,19}. A sobrevida em cinco anos para lesões iniciais T1 e T2 é de 86%, para T3 é de 60% e para T4 é de 45%. Setenta e seis por cento dos pacientes sem acometimento linfonodal estarão vivos em cinco anos, sendo que esse número cai para 54% quando linfonodos estão acometidos²⁰. O estadiamento TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), na sua oitava edição, encontra-se na tabela 1.

Tabela 1 – Estadiamento 8ª edição AJCC

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (doença de Bowen, lesão intraepitelial escamosa de alto grau, neoplasia intraepitelial anal II e III)
T1	Tumor de 2cm ou menos na maior dimensão
T2	Tumor superior a 2cm, mas não superior a 5cm na maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5cm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgãos adjacentes (por exemplo, vagina, uretra, bexiga). Invasão direta da parede retal, pele perirretal, tecido subcutâneo ou músculo esfíncter não é classificada como T4
N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN regionais
N1	Metástase em um a três LFN regionais (com pelo menos 0,2mm), ou depósitos tumorais presentes com LFN regionais negativos
N1a	Metástase em linfonodo(s) inguinais, mesorretais ou ilíacos internos
N1b	Metástase em linfonodo(s) ilíacos externos
N1c	Metástase em linfonodo(s) ilíacos externos associada a N1a



M	Definição
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

A abordagem inicial dos tumores de canal anal consiste em exame físico completo, incluindo exame ginecológico em mulheres, inspeção anal, toque retal e palpação da região inguinal. Sempre deve ser realizada biópsia da lesão.

Avaliação laboratorial inclui exames gerais, como hemograma, função hepática e renal, além de sorologia para HIV após consentimento do paciente²¹⁻²².

Não existe embasamento na literatura que justifique a pesquisa de marcadores tumorais séricos na doença localizada²³.

Com relação aos exames de imagem, tomografia computadorizada de tórax e abdômen e ressonância magnética de pelve fazem parte da investigação inicial. Quando possível, PET-CT deve ser solicitado. Algumas séries mostram que o PET-CT pode alterar o estadiamento linfonodal em até 28% dos casos e mudar conduta em até 59%²⁴.

5. TRATAMENTO

5.1. Doença localizada

Apesar de não haver estudos randomizados comparando cirurgia com quimiorradioterapia (QT-RT), o tratamento combinado deve ser a primeira escolha pela alta chance de cura e preservação de esfíncter. No entanto, a ressecção pode ser considerada em casos selecionados.

No passado, o padrão-ouro no tratamento desses tumores era a ressecção abdominoperineal. Posteriormente, a terapia cirúrgica exclusiva cedeu lugar ao tratamento concomitante com QT-RT baseado no estudo clássico de Nigro *et al.*²⁵.

Alguns estudos randomizados avaliaram o benefício da quimioterapia em combinação com o tratamento radioterápico. Os pacientes que receberam terapia combinada apresentaram menor taxa de recorrência local (39% *versus* 61%), maior taxa de resposta patológica completa (80% *versus* 54%), menor necessidade de colostomia e maior sobrevida livre de progressão^{26,27}.

O benefício da adição da mitomicina ao esquema de 5-FU e radioterapia foi avaliado pelo estudo fase III do RTOG. Após quatro a seis semanas, 7,7% dos pacientes que receberam a droga permaneceram com biópsia retal positiva, *versus* 15% do grupo do 5-FU isolado. Além disso, o braço experimental apresentou menos taxa de colostomia (9% *versus* 22%, $p = 0,002$), maior sobrevida livre de colostomia (71% *versus* 59%, $p = 0,01$) e maior sobrevida livre de doença (73% *versus* 51%, $p = 0,0003$), apesar de não ter havido ganho em sobrevida global em quatro anos²⁸.

O regime baseado no estudo de Nigro *et al.* consiste em 5-FU infusional 1.000mg/m² no D1 a D4 e D29 a D32, associado à mitomicina 10-15mg/m² no D1, concomitante à radioterapia²⁵. Diversas séries já mostraram que a estratégia do tratamento combinado, mesmo que com esquemas diferentes de Nigro, garantem um satisfatório controle da doença, com sobrevida em cinco anos de 72% a 89%, recorrência local de 14% a 37% e sobrevida em cinco anos livre de colostomia de 70%-86%²⁹⁻³⁵. Na prática, em virtude da falta recente da mitomicina no mercado brasileiro, muitos pacientes acabam recebendo 5-fluorouracil ou capecitabina com cisplatina associadas à radioterapia. Portanto, caso não seja viável a utilização de mitomicina, uma opção válida é a substituição pela cisplatina no D1 e D29, apesar de os estudos mostrarem que não houve superioridade nem melhor perfil de toxicidade, exceto maior número de efeitos adversos graus três e quatro para o grupo da mitomicina³⁶.

Alguns estudos de fase II mostraram que é viável substituir 5-FU pela capecitabina, com pouca toxicidade e resultados favoráveis, com resposta clínica completa de 77% em quatro semanas após o término da radioterapia³⁷. Uma meta-análise mostrou 88% de resposta completa em seis meses³⁸. A estratégia de QT-RT vem sendo recomendada mesmo para pacientes com doença inicial T1-2, apesar de o tratamento cirúrgico ou RT isolada serem opções em casos selecionados para tumores T1.

Pacientes com tumores iniciais T1 podem ser candidatos à excisão local em casos selecionados. Lesões superficiais totalmente ressecadas, com invasão de membrana basal menor ou igual a 3mm e comprometimento superficial menor ou igual a 7mm, podem ser acompanhadas de forma vigilante³⁹. Uma análise retrospectiva com 17 pacientes tratados com excisão local exclusiva ou



associada à radioterapia em caso de margem positiva mostrou sobrevida global em cinco anos de 100%⁴⁰. A análise de uma coorte de 2243 pacientes com tumores T1, dos quais 503 foram tratados com excisão local apenas e 1710 com QT-RT, também mostrou que não houve diferença em sobrevida global em cinco anos entre os dois grupos⁴¹.

5.2. Doença recorrente ou persistente

Pacientes submetidos a tratamento combinado e que persistem com doença ou apresentam recorrência devem ser submetidos a resgate cirúrgico. Uma série de 185 pacientes submetidos à radioterapia isolada ou tratamento combinado, dos quais 42 apresentaram recorrência local, mostrou que 62% foram resgatados com cirurgia curativa. A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 45%⁴². Uma outra série mostrou resultados semelhantes com cirurgia de resgate tanto para persistência como recorrência da doença, com sobrevida livre de doença em cinco anos de 30%⁴³.

5.3. Doença metastática

Durante muitos anos, o regime mais estudado para doença metastática foi a combinação de 5-FU e cisplatina, com taxas de resposta de até 65%^{44,45}. O estudo fase II InterAACT comparou paclitaxel e carboplatina com 5-FU e cisplatina e teve como objetivo primário taxa de resposta. Ambos os esquemas tiveram taxas de resposta similares, porém com melhor sobrevida global mediana (20 *versus* 12,3 meses) e melhor perfil de toxicidade (36% *versus* 62% de eventos adversos sérios) para o braço de carboplatina e paclitaxel, o qual acabou se tornando o esquema de eleição na primeira linha⁴⁶.

Um regime mais intenso com docetaxel, cisplatina e 5-FU (DCF) foi avaliado em um estudo fase II em pacientes com ECOG zero ou um⁴⁷. A taxa de resposta objetiva foi de 89%, sendo que 45% cursaram com resposta completa. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11 meses, e a sobrevida global mediana não foi atingida, com 83% dos pacientes vivos em 12 meses. No entanto, esquemas triplos são apenas reservados para pacientes jovens e com boa performance.

A imunoterapia vem recentemente sendo avaliada em pacientes com CEC de canal anal avançado. Um estudo fase II com nivolumabe em 39 pacientes refratários à quimioterapia mostrou 24% de resposta objetiva, sendo duas completas. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,1 meses, e a sobrevida global mediana, de 11,5 meses. A expressão de PD-L1 não era critério de inclusão⁴⁸. Já o estudo KEYNOTE-028 envolveu 25 pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% e que receberam pembrolizumabe. A taxa de resposta foi de 17% (nenhuma completa), a sobrevida livre de progressão mediana foi de três meses, e a sobrevida global mediana foi de 9,3 meses⁴⁹. Mais estudos são necessários para melhor avaliar o papel da imunoterapia no CEC de canal anal.

O papel de linhas de tratamento subsequentes não está bem estabelecido, e os dados são escassos. Algumas opções incluem cisplatina ou carboplatina com ou sem fluoropirimidina, e agentes únicos como paclitaxel, doxorrubicina e irinotecano para pacientes com baixo performance status⁵⁰. Pacientes com RAS selvagem podem se beneficiar de terapia anti-EGFR (cetuximabe) associada a irinotecano ou como agente único⁵¹.

6. SEGUIMENTO CLÍNICO

As neoplasias escamocelulares tratadas com QT-RT apresentam regressão tumoral até 26 semanas do término do tratamento²¹. Após seis a 12 semanas, recomenda-se realizar exame físico direcionado com inspeção anal e toque retal, além de tomografia de tórax e abdômen e ressonância magnética de pelve. Para pacientes com resposta clínica completa, exame clínico deve ser realizado a cada três a seis meses e exames de imagem anualmente. Caso não haja resposta completa dentro desse período, mas a regressão contínua esteja bem documentada, esses pacientes devem ser avaliados a cada quatro semanas até que seja atingida resposta completa, que pode ocorrer até seis a 12 meses do tratamento²².



REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS.* 1994; 8(3):283-95.
3. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 12(6 Pt 2):S328-36.
4. Rob Glynn-Jones, Andrew Renehan. Current treatment of anal squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1315-50.
5. Weis SE. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther.* 2013;6:651-65.
6. Welton ML, Steele SR, Goodman KA et al. Anus. In: Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8 ed. Chicago: AJCC; 2017. p. 275.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (editores). *American Joint Committee on Cancer Staging Manual.* 7 ed. Nova Iorque: Springer; 2010.
8. Frost DB, Richards PC, Montague ED et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer.* 1984; 53:1285-93.
9. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg.* 1989;76(8):806-10.
10. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW et al. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg.* 1985;149(1):95-101.
11. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8):829-38.
12. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL et al. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *Jama.* 1982;247(14):1988-90.
13. Melbye M, Côté TR, Kessler L et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet.* 1994;343(8898):636-9.
14. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37(5):1563-5.
15. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer.* 1981;48(2):411-5.

16. Schneider TC, Schulte WJ. Management of carcinoma of anal canal. *Surgery*. 1981;90(4):729-34.
17. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ et al. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer*. 1983;51(7):1291-6.
18. 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(16):973-7.
19. Frost DB, Richards PC, Montague ED et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 1984;53:1285-93.
20. Touboul E, Schlienger M, Buffat L et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer*. 1994;73(6):1569-79.
21. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii10-20.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Acessado em: 2021 apr 27. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
23. Tanum G, Stenwig AE, Børmer OP, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol*. 1992;31(3):333-5.
24. Jones M, Hruby G, Solomon M et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3574-81.
25. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. 1974. *Diseases of the colon and rectum*. 1993;36(7):709-11.
26. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-8.
27. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040-9.
28. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-39.
29. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med*. 1985;78(2):211-5.
30. Doci R, Zucali R, La Monica G et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3121-5.
31. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol*. 1997;8(6):575-81.
32. Gerard JP, Ayzac L, Hun D et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol*. 1998;46(3):249-56.
33. Sischy B, Doggett RL, Krall JM et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:850-35.
34. Allal A, Kurtz JM, Pipard G et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(1):59-66.
35. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995;76(10):1731-6.
36. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-24.
37. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):119-26.
38. Oliveira SCR, Moniz C, Riechelmann R et al. Phase II Study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer*. 2016 Mar;47(1):75-81.
39. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):852-71.
40. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A et al. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):965-72.

41. Chai CY, Cao HST, Awad S et al. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *Jama Surg* 2018 Mar;153(3):209-215
42. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer*. 1999;86(3):405-9.
43. Correa JH, Castro LS, Kesley R et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):486-92.
44. Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer*. 1999;86(10):861-5.
45. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(6):536-40.
46. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase ii trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2510-18.
47. Kim S, François E, André T et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1094-06.
48. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):446-53.
49. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1036-41.
50. Eng C, Chang GJ, You YN et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget*. 2014;5(22):11133-42.
51. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):446-53.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:

<http://ocacademia.com>

