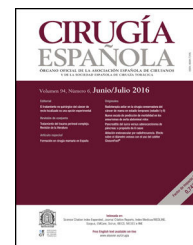




# CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)



## Original

# Características y resultados oncológicos del carcinoma epidermoide de ano: análisis comparativo entre los pacientes inmunocompetentes y los inmunodeprimidos



Yolanda Saralegui Ansorena\*, Jose Maria Enriquez-Navascues, Carlos Placer Galan, Nerea Borda Arrizabalaga, Jose Luis Elozegui Aguirrezabala, Garazi Elorza Echaniz, Ane Etxart Lopetegi e Ignacio Aguirre Allende

Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Donostia, Donostia, Gipuzkoa, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2021

Aceptado el 22 de mayo de 2021

On-line el 3 de septiembre de 2021

#### Palabras clave:

Carcinoma escamoso anal

Inmunodeprimido

Inmunocompetente

Recidiva

Supervivencia global

Supervivencia libre de enfermedad

### RESUMEN

**Objetivos:** La mayoría de los ensayos clínicos realizados sobre pacientes con cáncer escamoso anal (CEA) excluyen pacientes inmunodeprimidos. El objetivo del presente estudio es comparar las características y los resultados oncológicos entre pacientes con CEA inmunocomprometidos e inmunocompetentes.

**Métodos:** Estudio multicéntrico comparativo retrospectivo que incluye 2 cohortes consecutivas de pacientes, inmunocomprometidos e inmunocompetentes, diagnosticados de carcinoma escamoso anal. Se han investigado las características de los pacientes, los tratamientos realizados, la respuesta clínica al tratamiento con quimiorradioterapia (QRT), la recidiva local o a distancia, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

**Resultados:** De enero 2012 a diciembre 2017 hemos estudiado a 84 pacientes, 47 (55,6%) mujeres, afectos de CEA, de los cuales 22 (26%) han sido pacientes inmunocomprometidos y 62 (74%) inmunocompetentes. Los pacientes inmunocomprometidos fueron más jóvenes (53 vs. 61 años;  $p = 0,001$ ), con un menor tamaño tumoral ( $p = 0,044$ ), y presentaban un mayor consumo de tabaco ( $p = 0,034$ ) y de drogas de uso parenteral ( $p = 0,001$ ). No se objetivaron diferencias significativas en los tratamientos administrados ( $p = 0,301$ ), tampoco difirió la respuesta clínica a la QRT (83 vs. 100%). Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (60 vs. 64%;  $p = 0,756$ ) o en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (SLE) (65 vs. 68%;  $p = 0,338$ ).

**Conclusiones:** En el presente estudio no se observaron diferencias significativas en relación con los resultados oncológicos a largo plazo entre pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos diagnosticados de CEA, con un grado de cumplimiento del tratamiento similar. Esta evidencia podría deberse al estrecho seguimiento y buen control terapéutico de pacientes infectados por HIV.

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [yolanda.saraleguiansorena@osakidetza.eus](mailto:yolanda.saraleguiansorena@osakidetza.eus) (Y. Saralegui Ansorena).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.05.013>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Characteristics and oncological results of epidermoid anal carcinoma: Comparison analysis between immunocompetent and immunosuppressed patients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Anal squamous-cell carcinoma,  
Immunocompromised  
Immunocompetent  
Recurrence  
Overall survival  
Disease-free survival

**Objective:** Most evidence, including recent randomized controlled trials, analysing anal squamous cell carcinoma (SCC) do not consider immunocompromised patient population. The aim of this study was to compare clinical and oncological outcomes among immunocompetent and immunocompromised patients with anal squamous cell carcinoma.

**Method:** Multicentric retrospective comparative study including 2 cohorts of consecutive patients, immunocompetent and immunocompromised, diagnosed with anal SCC. This study evaluated clinical characteristics, clinical response to radical chemoradiotherapy (CRT) and long-term oncological results including both local and distant recurrence, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

**Results:** A total of 84 patients, 47 (55.6%) female, diagnosed with anal SCC from January 2012 to December 2017 were included, 22 (26%) and 62 (74%) patients in immunocompromised and immunocompetent groups respectively. Patients in immunocompromised group were significantly younger (53 vs. 61 years;  $P=0.001$ ), with smaller tumoral size ( $P=0.044$ ) and reported higher rates of substance abuse.

including tobacco use ( $P=0.034$ ) and parenteral drug consumption ( $P=0.001$ ). No differences were found in administered therapies ( $P=301$ ) neither in clinical response to chemoradiotherapy (83 vs. 100%). Moreover, similar 5-year OS (60 vs. 64%;  $P=0.756$ ) and DFS (65 vs. 68%;  $P=0.338$ ) were observed.

**Conclusion:** The present study shows no significant differences in long-term oncological results among immunocompetent and immunocompromised patients diagnosed with anal SCC, with a similar oncologic treatment. This evidence might be explained due to the close monitoring and adequate therapeutic control of HIV positive patients.

© 2021 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La epidemiología del cáncer escamoso anal (CEA) ha cambiado sustancialmente a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, su incidencia y mortalidad se han incrementado a lo largo de las últimas décadas. En 2016, el CEA registró una incidencia de 1,8 por 100.000 habitantes de EE. UU., siendo la 26.<sup>a</sup> enfermedad maligna más frecuente en aquel país<sup>1</sup>. En los últimos 10 años, el porcentaje de casos de CEA se ha incrementado en un 2-3% por año, así como los casos de fallecimiento debido a este tumor (3% por año)<sup>2</sup>.

Se conocen varios factores asociados al riesgo de desarrollar un CEA, como son la edad avanzada, el consumo de tabaco, el aumento del número de parejas sexuales, el sexo anal receptivo, los antecedentes de cáncer cervical, vulvar o vaginal, la infección anogenital por virus del papiloma humano (HPV) y la supresión del sistema inmunitario, bien por afecciones, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), o bien inducida por fármacos inmunosupresores (IMS), como los utilizados en el trasplante de órganos<sup>3</sup>.

El HPV es causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción del cáncer anal. Se han identificado más de 150 tipos diferentes de HPV; unos tienen afinidad por la piel, y son causantes de lesiones cutáneas y otros por las mucosas, con capacidad de infectar el tracto anogenital. De ellos, unos

son de alto riesgo u oncogénicos y otros de bajo riesgo, causantes de condilomas anogenitales.

La prevalencia media en Europa de infección por HPV en mujeres (con citología vaginal normal) es del 8-13%, siendo más alta entre las mujeres jóvenes, y del 25-30% y del 40-60% entre los varones heterosexuales y hombres que mantienen sexo con hombres (MSM), respectivamente<sup>4,5</sup>. El serotipo 16 del HPV es el que mayoritariamente (85%) está relacionado con el CEA, seguido en menor grado por el serotipo 18 (7%). Las alteraciones citológicas provocadas por este virus en el margen y canal anal son bien conocidas, sin embargo, los mecanismos de progresión hacia el cáncer escamoso o por el contrario los de regresión de las lesiones, no lo son tanto<sup>6</sup>.

En aquellas situaciones en que el sistema inmune está deteriorado, por infección por HIV o por tratamiento con IMS, la probabilidad de lavado del virus disminuye ostensiblemente, pudiendo favorecer la progresión de lesiones citológicas displásicas hasta neoplasias infiltrativas. Por tanto, podría suponerse que los pacientes inmunosuprimidos presentarían neoplasias anales más agresivas o avanzadas y con peores resultados oncológicos que los pacientes con cáncer anal e inmunocompetentes. En este sentido, los pacientes infectados por HIV constituirían un grupo de alto riesgo. Sin embargo, en estos pacientes con un mayor control clínico y con la implementación de terapias antirretrovirales más agresivas, se han obtenido resultados en el tratamiento de las lesiones anales asociadas al HPV similares a la población no infectada por HIV<sup>7</sup>, sugiriendo que aquellos pacientes HIV

bien controlados, con cifras de CD4 normales, podrían comportarse como inmunocompetentes<sup>7-10</sup>.

El objetivo del presente trabajo ha sido caracterizar el curso de esta enfermedad, tanto en pacientes inmunocompetentes (IC) como inmunodeprimidos (ID), comparando los datos relativos a las características de los pacientes y resultados del tratamiento, en términos de recidiva, progresión y supervivencia.

## Método

### Selección de pacientes

Estudio retrospectivo que incluye una serie consecutiva de pacientes tratados por carcinoma escamoso de margen y canal anal en la Comunidad Autónoma del País Vasco durante el periodo comprendido desde enero 2012 hasta diciembre 2017. Para el estudio se obtuvo la Autorización del Comité de ética de la Investigación de Euskadi (CEIm-E) con fecha 10 de noviembre 2017.

Se han extraído los datos de la base clínico-administrativa conjunto mínimo básico de datos básicos (CMBD) del Sistema Nacional de Salud y de datos del Osabide Global (historia clínica sociosanitaria integrada del Servicio Vasco de Salud, Osakidetza), recogidos desde la herramienta Oracle Business Intelligence Enterprise Edition (OBIEE). Se realizó una preselección con códigos internacionales (CIE) para datos topográficos (ano y región perianal) y morfológicos (carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, carcinoma cloacogénico y carcinoma verrucoso), recogiéndose todos los pacientes confirmados y tratados con informe anatomopatológico de carcinoma anal escamoso.

La clasificación para la estadificación clínico tumoral utilizado fue el del TNM 2009 (AJCC, 7th edition).

### Variables a estudio

Se recogieron los datos relativos a edad, sexo, ASA, antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, adicción a drogas intravenosas, presencia de diabetes mellitus, presencia o antecedentes de enfermedad de cuello uterino o vagina asociado al virus HPV (CIN o VIN), infección por HIV y su estadio (Clasificación CDC 1993), tratamientos efectuados, tamaño y estadificación tumoral, tiempo, tipo y tratamiento de la persistencia y/o recurrencia tumoral.

Fueron considerados como pacientes ID aquellos con historia de trasplante de órganos sólidos, enfermedades malignas de médula ósea, infectados por HIV con CD4 inferiores a 200 y/o en estadio C de sida (C1, C2, C3, A3 y B3), con malnutrición severa (pérdida rápida de peso superior al 10%, albumina < 2 y colesterol < 100) y en tratamiento esteroideo (más de 30 mg) durante un periodo superior al año en el momento del diagnóstico del CEA. La diabetes y el alcoholismo fueron tenidas en cuenta como comorbilidad.

De los pacientes infectados por el HIV se recogieron además, el año de diagnóstico de la infección, el estadio de la infección por HIV, el nadir de CD4 (número más bajo de CD4), el tratamiento antirretroviral (TAR), el tratamiento

iniciado con 3 fármacos (TARGA), el tratamiento subóptimo previo (inicio del TAR con mono o doble terapia), la proporción de tiempo de diagnóstico de HIV en TAR (tiempo en TAR dividido entre tiempo total conocido HIV), el lapso de tiempo (en meses) desde el diagnóstico de HIV a diagnóstico del CEA, los CD4 en el momento de inicio de TAR, los CD4 en el momento de diagnóstico de cáncer anal, la carga viral (CV) en el momento del diagnóstico de cáncer anal (indetectable vs. detectable), proporción de tiempo con CV indetectable (tiempo con CV indetectable dividido entre el tiempo desde que se conoce la infección por HIV) y la proporción de tiempo con CV indetectable en TAR (tiempo con CV indetectable dividido entre tiempo en TAR triple-adherencia).

En el esquema de tratamiento quimio-radioterápico se consideró tratamiento subóptimo cuando la dosis de radioterapia fuera inferior a 50 Gy o que tuviera dosis reducidas de quimioterapia. Los pacientes fueron examinados a los 6 meses tras completar el tratamiento con intención curativa tras la quimiorradioterapia (QRT) mediante exploración física y pruebas de imagen.

El seguimiento finalizó el día 31 de diciembre 2019.

### Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se presentan con números absolutos y su distribución mediante medidas de tendencia central adecuadas: media o mediana y su rango intercuartílico. El análisis univariante cualitativo se realizó con el test de Chi-cuadrado o el exacto de Fisher cuando fue preciso. Se realizó un estudio de la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, y según sus resultados se analizaron las variables cuantitativas con el test de la t de Student o Mann-Whitney. El estudio de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) y la aparición de recidivas se analizaron con el método de Kaplan-Meier, expresados como medianas y su IC al 95%. La prueba de *log-rank* fue utilizada para el análisis univariado de curvas de supervivencia. Para comprobar la heterogeneidad de las muestras se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el software SPSS v. 26.0 (SPSS®, Chicago, EE. UU.).

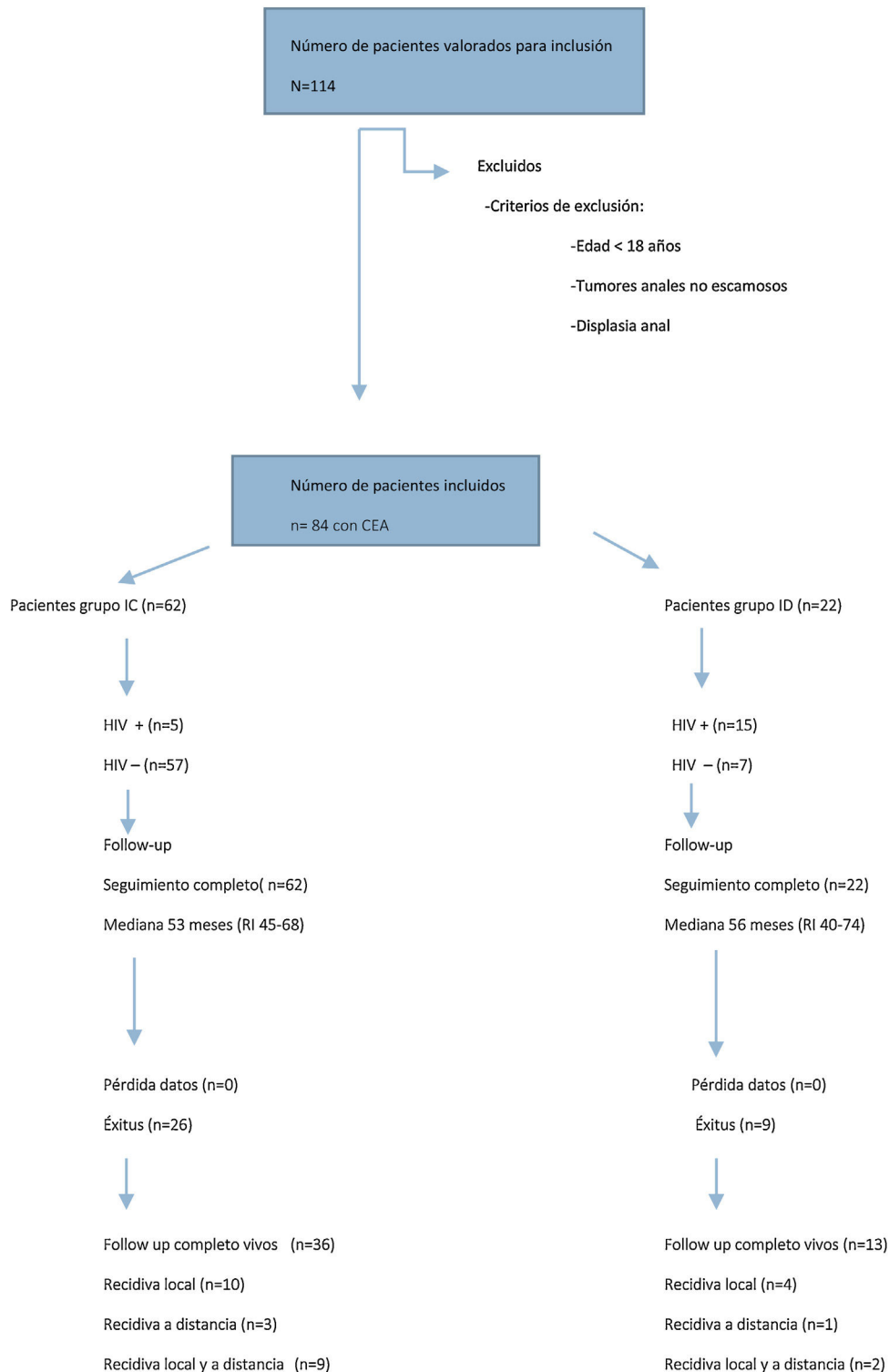
Se han seguido las directrices STROBE.

## Resultados

### Características de los pacientes y estadificación tumoral

De enero de 2012 a diciembre de 2017, se registraron 84 pacientes tratados consecutivamente por CEA, de los cuales 22 (26%) fueron pacientes ID y 62 (74%) pacientes IC (fig. 1).

En la tabla 1 se presentan los datos clínico-epidemiológicos y de estadificación tumoral de ambos grupos. En el grupo de pacientes ID se incluyeron 15 pacientes con enfermedad de sida (13 en estadio C y 2 en estadio B3), un paciente con linfoma B, un paciente con mieloma múltiple, un paciente con trasplante renal, 2 pacientes con anorexia y malnutrición severa y 2 pacientes con tratamiento prolongado de corticoides. Dentro del grupo de pacientes IC, 5 pacientes se encontraban infectados por HIV (3 en estadio A2 y 2 en estadio B1).



**Figura 1 – Diagrama de flujo. Pacientes tratados con carcinoma escamoso anal.**

Al comparar ambos grupos no existieron diferencias significativas en cuanto a sexo, ASA preoperatorio, enfermedad de cuello uterino asociado al virus HPV o presencia de diabetes. En cambio, sí observamos diferencias entre ambos grupos relativas a la edad media de aparición del CEA, la tasa de fumadores y de adicción a drogas intravenosas.

Con respecto a la estadificación clínico tumoral hubo diferencias significativas en la clasificación T, con un mayor número de pacientes del grupo ID con estadios iniciales; sin embargo, el número de pacientes con metástasis, ganglionares o a distancia, fue similar en ambos grupos. La media del tamaño tumoral fue de 4,6 (0,7-14; DE: 2,87) cm y de 3,5 (0,5-15;

**Tabla 1 – Características de pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos**

Pacientes 84	IC n = 62	ID n = 22	Valor de p
Mujer	36 (58,1%)	11(50%)	0,513*
Edad (mediana)	61 (RI: 52-76) años	53 (RI: 47-55) años	0,001**
ASA I/II	36 (58%)	7 (31,8%)	0,054*
ASA III/IV	26 (41,9%)	15 (68,2%)	
Fumadores	35 (56,5%)	18 (81,8%)	0,034*
Diabetes mellitus	9 (14,5%)	2 (9,1%)	0,517*
Drogas endovenosas	5 (8,1%)	10 (45,5%)	0,001*
Enfermedad CIN	8 (22%)	6 (54%)	0,147*
HIV	5 (5,9%)	15 (17,8%)	0
Estadio cTNM			
T1	7 (11,3%)	8 (36,4%)	0,044*
T2	30 (48,4%)	7 (31,8%)	
T3	16 (25,8%)	6 (27,3%)	
T4	9 (14,5%)	1 (4,5%)	
N <sup>-</sup>	39 (62,9%)	18 (81,8%)	0,103*
N <sup>+</sup>	23 (37,2%)	4 (18,1%)	0,956*
M1	3 (4,8%)	1 (4,5%)	0,144*
Estadio			
I	6 (9,7%)	7 (1,8%)	
II	31 (50%)	10 (45,4%)	
IIIa	4 (6,5%)	1 (4,5%)	
IIIb	18 (29%)	3 (13,6%)	
IV	3(4,8%)	1 (4,5%)	
Tamaño tumoral medio (cm)	6	3	0,133** (DE: 2,87-3,56)

ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification; DE: desviación estándar; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IC: inmunocompetente; ID: inmunodeprimido; CIN: cervical intraepitelial neoplasia.

\* Chi-cuadrado.

\*\* Test de la U de Mann-Whitney.

DE: 3,56), en el grupo IC e ID, respectivamente, sin diferencia significativa.

En la [tabla 2](#) se presentan los datos clínico-analíticos de los pacientes infectados por HIV de ambos grupos y sus correspondientes tratamientos antirretrovirales; como puede observarse en el momento del diagnóstico del CEA, no existían diferencias entre ambos grupos.

### Tratamiento y persistencia tumoral

Setenta y cinco pacientes (89%) fueron tratados con intención curativa a dosis plenas, y 9 con tratamiento subóptimo (8 IC). Recibieron dosis subóptimas de RT 6 pacientes con propósito hemostático o control clínico local, todos ellos mayores de 80 años, 4 pacientes ASA IV y 2 pacientes alcohólicos (uno de ellos tratado de adenocarcinoma de próstata). Se administró QT a dosis subóptimas a 2 pacientes con antecedentes de alcoholismo (uno ASA IV y el segundo tratado con RT por adenocarcinoma de próstata). El paciente ID fue un varón HIV<sup>+</sup>, T1N0M1 con dosis subóptima de QT por toxicidad (CD4 131 en el momento del diagnóstico). Los tratamientos realizados pueden observarse en la [tabla 3](#). En el total de la serie, el 51% recibió QRT o QT/RT solas (por radiación pélvica previa o contraindicación para la QT), al 26% se le realizó una resección local aislada y en un 22% se les administró QRT o RT tras una resección local por presentar bordes positivos o insuficientes. No hubo diferencias entre los diferentes tratamientos utilizados en ambos grupos. Únicamente en una paciente se realizó una amputación abdomino-perineal

como primera intención (paciente ID, ASA IV, estadio C por enfermedad de sida con radioterapia previa por cáncer de vulva).

Del total de los 43 pacientes que recibieron quimioterapia, el esquema más utilizado fue mitomicina C con 5-Fu (34 pacientes, 80%). Las dosis de radioterapia fueron óptimas en 46 pacientes (92%) con una media de 55,5 Gy (50-63). De los 57 pacientes que recibieron radioterapia, 4 recibieron dosis subóptimas (3 IC y 1 ID). De estos 4 pacientes, 2 presentaron recidiva loco-regional y un paciente una recidiva a distancia.

De los pacientes tratados con QRT con intención radical, 4 (13%), todos ellos del grupo IC, presentaron persistencia y/o progresión tumoral, precisando en 3 de ellos una amputación abdomino perineal y una colostomía paliativa. El 100% de los pacientes ID presentaron respuesta clínica completa al tratamiento

### Recidiva y tratamiento

La mediana de tiempo hasta la recidiva entre los pacientes IC fue de 28 meses (RI: 7-53) frente a 40 meses (RI: 15-68) en ID ( $p = 0,133$ , test de la U de Mann-Whitney). Como podemos ver en la [tabla 4](#), la tasa de recidiva global fue similar en ambos grupos, 35,5 y 31,8% en IC e ID, respectivamente. La forma más frecuente de recidiva fue la recidiva loco-regional (30% IC vs. 27% ID); y los lugares donde más frecuentemente diseminaron los tumores fue en pulmón, hígado y hueso.

Con relación al tratamiento de las recurrencias, no encontramos diferencias entre ambos grupos, como se señala

**Tabla 2 – Pacientes infectados por HIV**

	IC (n = 5)	ID (n = 15)	Valor de p
Nadir CD4	181	114	0,142*
Linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico tumoral	450	491	0,735*
Estadio			
A	3 (60%)	0	0,001**
B	2	2	
C	0	13 (86%)	
TARGA	4 (80%)	10 (66,6%)	0,517***
Tratamiento subóptimo previo	3 (60%)	7 (46,5%)	0,500***
Proporción de tiempo de diagnóstico de VIH en TAR	66,6%	64,7%	0,933*
Tiempo de diagnóstico de VIH a cáncer anal	121,8	160	0,395*
CV detectable en diagnóstico de cáncer anal	1 (20%)	4 (26,6%)	0,634***
Proporción de tiempo con CV indetectable	40,2%	41,40%	0,735*
Proporción de tiempo con CV indetectable en TAR	47,3%	38,6%	0,553*

CV: carga viral; IC: inmunocompetente; ID: inmunodeprimido; Nadir CD4: punto bajo de CD4; TAR: tratamiento antirretroviral; TARGA: tratamiento antirretroviral intensificado.

\* Test de la U de Mann-Whitney.  
\*\* Chi cuadrado.  
\*\*\* Test de Fisher.

**Tabla 3 – Tratamiento inicial**

Pacientes 84	IC (n = 62)	ID (n = 22)	Valor de p
QTRT	24 (38,7%)	7 (31,9%)	0,301*
RT <sup>a</sup> o QT <sup>b</sup>	9 (14,5%)	3 (13,6%)	
Quirúrgico			
RL	14 (22%)	8 (36%)	
RL + QTRT/RT	14 (22%)	3 (13,5%)	
AAP		1 (4,5%)	
Tratamiento sintomático	1 (1,6%)		

AAP: amputación abdominoperineal; IC: inmunocompetente; ID: inmunodeprimido; QT: quimioterapia; QTRT: quimiorradioterapia; RL: resección local; RT: radioterapia.

<sup>a</sup> Radioterapia paliativa o contraindicación de quimioterapia.  
<sup>b</sup> Quimioterapia en pacientes con radioterapia previa (n = 3).  
\* Chi-cuadrado.

en la [tabla 5](#). De los 16 pacientes que precisaron cirugía, a 11 se les realizó una amputación abdomino perineal, a 3 sendas resecciones locales y en 2 casos, colostomías.

Al finalizar el estudio comprobamos que la tasa global de colostomía fue superior en el grupo de pacientes IC (30 vs. 2%; p = 0,045).

### Supervivencia global y libre de enfermedad

Con una mediana de supervivencia de 62 meses (IC 95%: 53-72) para pacientes IC y de 71 meses (IC 95%: 59-83) para pacientes ID, no hubo diferencia significativa en la supervivencia global (SG) a 5 años. Tampoco hubo diferencia en la supervivencia

**Tabla 5 – Tratamiento de la recidiva**

Pacientes 29	IC (n = 22)	ID (n = 7)	Valor de p
QTRT	1 (4,5%)	1 (14,2%)	0,123*
RT o QT	5 (22,7%)	4 (57,4%)	
Qco. ± (QRT/RT/QT)	14 (63,6%)	2 (28,4%)	
Paliativo	2 (9%)		

IC: inmunocompetente; ID: inmunodeprimido; Qco.: quirúrgico; QT: quimioterapia; QTRT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia.  
\* Chi-cuadrado.

libre de enfermedad (SLE) a 5 años entre ambos grupos con una mediana de SLE para pacientes IC de 80 meses (IC 95%: 38-121) vs. 82 meses para ID (IC 95%: 59-103) ([figs. 2A y B](#)).

No hubo diferencias en la SG ni en la SLE entre pacientes HIV<sup>+</sup> y HIV<sup>-</sup>. Con una mediana de SG de 76 meses (IC 95%: 58-94) para pacientes HIV<sup>+</sup> y de 62 meses (IC 95%: 50-74) para HIV<sup>-</sup>, y una mediana de SLE para pacientes HIV<sup>+</sup> de 80 meses (IC 95%: 14-146) vs. 82 meses (IC 95%: 58-105) para HIV<sup>-</sup>.

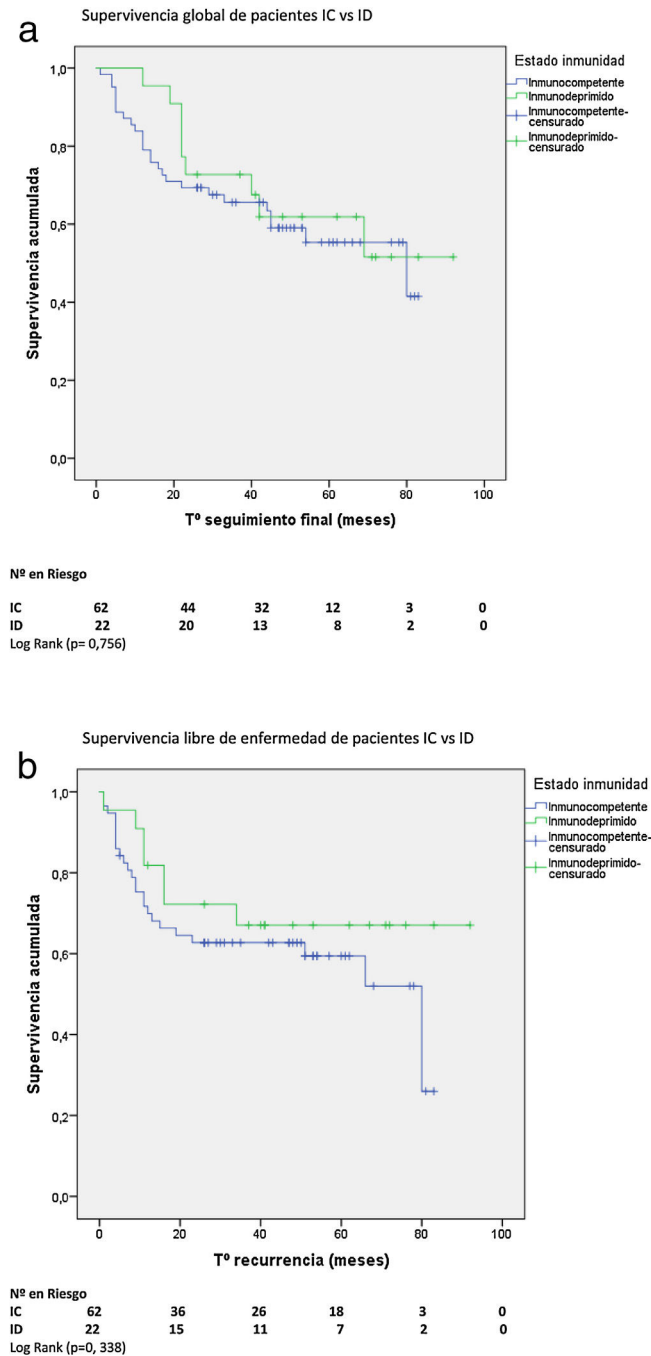
### Discusión

El principal objetivo en este estudio comparativo ha sido observar las diferencias en las características clínicas y resultados oncológicos entre los pacientes IC e ID con CEA. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la SG, SLE, tipo de tratamiento, tolerancia al mismo, regresión tumoral tras QRT y recidiva tumoral entre

**Tabla 4 – Recidiva pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos**

Recidiva	Locorregional	Locorregional + distancia	Distancia	p = 0,861*
IC	10 (16,1%)	9 (14,5%)	3 (4,8%)	
ID	4 (18,2%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	

IC: inmunocompetente; ID: inmunodeprimido.  
\* Chi-cuadrado.



**Figura 2 – A) Supervivencia global de pacientes IC vs. ID. B) Supervivencia libre de enfermedad de pacientes IC vs. ID.**

ambos grupos. Sí encontramos diferencias en algunas características de los pacientes y las formas de presentación del tumor.

Los pacientes del grupo ID de nuestro estudio resultaron ser más jóvenes y presentaron tumores de menor tamaño en el momento del diagnóstico del CEA. El hecho de que los tumores fueran más pequeños hizo que la tasa de resección local fuera mayor entre los pacientes ID. Estos hallazgos son similares a los observados por autores como Oehler-Jänne et al.<sup>11</sup> donde en un estudio multicéntrico recogen una larga cohorte de pacientes

HIV positivos y negativos observando que los pacientes infectados por el HIV presentaban estadios clínicos y patológicos T más precoces y con similares resultados en términos de supervivencia. En nuestra serie tampoco hemos encontrado diferencias en la SG ni SLE entre los pacientes IC e ID, y pensamos, al igual que estos autores, que tanto el diagnóstico más temprano como el control del tratamiento de los pacientes infectados por HIV que se realiza en las unidades de enfermedades infecciosas, son posibles motivos por los que los resultados oncológicos sean similares al grupo de pacientes no HIV.

La inmunodeficiencia incrementa la actividad del HPV, por lo que sería de esperar que los pacientes infectados por HIV tuvieran lesiones neoplásicas asociadas al HPV más avanzadas y de peor pronóstico. Sin embargo, entre los pacientes infectados por el HIV, el tratamiento antirretroviral intensificado ha cambiado la historia natural de la enfermedad, viéndose una disminución de la incidencia de sarcoma de Kaposi, de linfomas no Hodgkin o de otros tumores asociados a la inmunodeficiencia por HIV<sup>9</sup>. No obstante, los cambios que estos tratamientos más activos puedan tener sobre el desarrollo y progresión del CEA, así como de la tolerancia y de la respuesta a su tratamiento en este grupo de pacientes, son menos conocidos<sup>10</sup>. En nuestro estudio, aquellos pacientes HIV positivos con más de 200 CD4/mm<sup>3</sup> y/o en estadio A1-2 y B1-2 de la CDC de la enfermedad asociada al HIV, fueron incluidos como pacientes IC, entendiendo que, con un estado inmunitario controlado, su inmunocompetencia pudiera ser similar a la de los pacientes no infectados por el HIV

En la época previa a la utilización del tratamiento intensificado antirretroviral, los pacientes HIV positivos además de un peor pronóstico también experimentaban mayor toxicidad a la QRT en comparación con pacientes IC<sup>8,12</sup>. Con la entrada del TARGA, la supervivencia de pacientes HIV ha aumentado sustancialmente y los resultados en este grupo de pacientes con CEA y tratados con QRT también han mejorado<sup>13-17</sup>; probablemente este hecho esté relacionado con que los pacientes HIV positivos que presentan un estado inmunológico óptimo pueden tolerar tratamientos con esquemas de RT a dosis plenas y con fármacos más activos<sup>18</sup>.

La QRT constituye el tratamiento estándar del CEA en pacientes HIV-negativos, con el que se consiguen excelentes resultados, con control local de la enfermedad superior al 80%<sup>19,20</sup>. En un reciente estudio publicado por Camandaroba et al.<sup>21</sup> observan que los pacientes HIV positivos en tratamiento antirretroviral intensificado tratados con QRT necesitan más tiempo para lograr respuestas completas, y por tanto recomiendan esperar más para obtener la toma de decisión terapéutica con el propósito de disminuir las AAP. Uno de los factores fundamentales para la mejora en la tasa de recidiva local de los CEA es la tolerancia y el cumplimiento de la dosis planificada e intensificada de RQT<sup>11,13,22</sup>. En nuestro estudio el grado de toxicidad no fue un objetivo en sí mismo, sin embargo, sí lo fue el grado de cumplimentación del tratamiento, la necesidad de cambio del esquema, la necesidad de disminuir la dosis o la suspensión del mismo. Los pacientes ID que precisaron tratamiento con QRT con fines curativos consiguieron realizarlo sin necesidad de suspender el mismo, con dosis de radioterapia óptimas en todos ellos y con una respuesta clínica completa del 100 y 84% de los pacientes ID e IC, respectivamente. Ninguno de los 10

pacientes HIV positivos tratados con QTRT precisó una AAP. Pensamos que el hecho de haber alcanzado en la mayoría de los pacientes unas dosis óptimas de tratamiento con la RT, con esquemas de QT más eficaces, como la mitomicina C, y junto a un buen control y manejo de los pacientes infectados por HIV, hizo que se obtuviera una buena respuesta oncológica locorregional.

Los mecanismos por los que los retrovirales favorecen la tolerancia y la respuesta a la QRT en los CEA son aún discutidos. Los inhibidores de la proteasa para el HIV han demostrado que radiosensibilizan las células infectadas *in vitro*<sup>23</sup>, si bien no se conocen su efecto *in vivo*. En nuestra serie de pacientes HIV, la media de CD4 en el momento del diagnóstico del CEA fue muy superior a 200/mm<sup>3</sup> y el 70% de ellos se encontraban con tratamiento antirretroviral intensificado. De este hecho puede explicar que la tasa de recidiva sea similar entre los pacientes IC e ID.

La inmunosupresión que produce el virus HIV en los pacientes infectados, pero con tratamiento antiviral intensificado, es probablemente diferente e inferior a la que se produce por el tratamiento inmunosupresor del paciente trasplantado o por otras causas de inmunosupresión. Hay pocos trabajos publicados en la literatura donde se estudian a pacientes IC frente a ID independientemente del estadio del HIV o de causa diferente a la infección por este. En el reciente estudio de Bingmer et al.<sup>24</sup>, que incluye fundamentalmente pacientes con trasplante de órganos sólidos, sí muestra una peor tolerancia a la QT y peor respuesta a la QRT, con un incremento en la tasa de recidiva. En cambio, con resultados similares a los encontrados en nuestro estudio, Fraunholz et al.<sup>22</sup>, en un estudio retrospectivo observa resultados similares entre pacientes HIV positivos y negativos.

El presente estudio tiene limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo: muestras heterogéneas, con datos incompletos como la ausencia de los serotipados de todas las lesiones, ligeras variaciones en los protocolos de QT o distintas fuentes de emisión de RT, al reunir casuística de 4 centros diferentes. No obstante, se compone de una serie larga de pacientes con CEA con y sin HIV, sin pérdidas de pacientes, con acceso a datos de manejo, tratamiento, seguimiento y control estrecho de pacientes con HIV por parte de unidades de enfermedades infecciosas, con protocolos institucionales comunes y una historia clínica informatizada y compartida con asistencia primaria y especializada, lo que facilita el seguimiento completo de los pacientes.

## Conclusión

En nuestro estudio los resultados oncológicos para el CEA entre pacientes IC e ID ha sido similar, si bien los pacientes ID fueron más jóvenes y con tumores de menor tamaño que los pacientes IC. La tolerancia y el grado de cumplimiento del tratamiento fue similar en ambos grupos, lo que pensamos puede deberse al estrecho seguimiento y buen control de los pacientes infectados por HIV, tratados con medicación moderna por las unidades de enfermedades infecciosas, en colaboración con la unidad de coloproctología.

Se necesitan más estudios para confirmar estas conclusiones.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento por su ayuda al Dr. Iribarren, Jefe de Servicio de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia, al Dr. Montejo, Jefe de Servicio de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Cruces y al Dr. Portu, responsable de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Araba.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Data M. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21332>.
2. Desmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. J Natl Cancer Inst. 2020;112:829-38. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djz219>.
3. Abbas A, Yang G, Fakhri MG. Management of anal cancer in 2010. Part 1: Overview, screening, and diagnosis. Oncology. 2010;24:364-9.
4. Hebnæs JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrikk B, Kjaer SK. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: Systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014;11:2630-44. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12652>.
5. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. J Clin Virol. 2000;19:1-5. [http://dx.doi.org/10.1016/s1386-6532\(00\)00125-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1386-6532(00)00125-6).
6. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Velaz L. Anal intraepithelial neoplasia: A narrative review. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108:31-9.
7. Seo Y, Kinsella M, Reynolds H, Chipman G, Remick S, Kinsella T. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-fluoruracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2009;75:143-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.046>.
8. White EC, Khodayari B, Erickson KT, Lien WW, Hwang-Graziano J, Rao AR. Comparison of toxicity and treatment outcomes in HIV-positive versus HIV-negative patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Am J Clin Oncol. 2017;386-92. <http://dx.doi.org/10.1097/coc.0000000000000172>.
9. Clifford GM, Poleses J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst. 2005;97:425-32. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji072>.



10. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:11-145. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544020-00001>.
11. Oehler-Jänne CO, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, et al. HIV-specific differences in outcomes of squamous cell carcinoma of the anal canal: A multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2008;15:2550-6. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.2348>.
12. Lorenz HP, Wilson W, Leigh B, Crombleholme T, Schechter W. Squamous cell carcinoma of the anus and HIV infection. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:336-8. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02050594>.
13. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: Epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2008;26:474-9. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.14.2810>.
14. Place RJ, Gregorczyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:506-12. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02234322>.
15. Martin D, Balermipas P, Fokas E, Rödel C, Yildirim M. Are there HIV-specific differences for anal cancer patients treated with standard chemoradiotherapy in the era of combined antiretroviral therapy? *Clin Oncol.* 2017;29:248-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.12.010>.
16. Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, Jäck K, Haberl A, Weiss C, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: Are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiother Oncol.* 2011;98:99-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.011>.
17. Wexler A, Berson AM, Goldstone SF, Waltzman R, Penzer J, Maisonet OG, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: Outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:73-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-007-9154-7>.
18. Gundeson L, Winter K, Ajani J, Pedersen J, Moughan J, Benson AL, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol.* 2012;30:4344-51. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.43.8085>.
19. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combinations with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996;14:2527-39. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1996.14.9.2527>.
20. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gérard L, Lémann M, et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: High dose chemoradiotherapy is feasible in the era if highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1176-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-0910-7>.
21. Camandaroba MPG, Iseas S, Oliveira C, Taboada RG, Xerfan MP, Mauro CC, et al. Disease-Free Survival and Time to Complete Response After Definitive Chemoradiotherapy for Squamous-Cell Carcinoma of the Anus According to HIV Infection. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19:129-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2020.03.006>.
22. Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, Gute P, Rödel C. Long-term effects of chemoradiotherapy for anal cancer in patients with HIV infection: Oncological outcomes, immunological status, and the clinical course of the HIV disease. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:423-31. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.000000000000057>.
23. Pajonk F, Himmelsbach J, Riess K, Sommer A, McBride WH. The human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease inhibitor saquinavir inhibits proteasome function and causes apoptosis and radiosensitization in non-HIV associated human cancer cells. *Cancer Res.* 2002;62:5230-5.
24. Bingmer K, Ofsteyn A, Dietz D, Stein S, Steinhagen E. Outcomes in immunosuppressed anal cancer patients. *Am J of Surg.* 2020;219:88-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsurg.2019.08.011>.