

Estudio Comparativo de los Resultados del Tratamiento del Carcinoma Anal Escamoso en los Pacientes HIV Positivos y Negativos

Trabajo Premio Dr. Roberto Garriz

Sofía Cipollone, MAAC;¹ Rita L. O. Pastore, MAAC, MSACP;² Laura Svidler López, MAAC, MSACP;² Gabriela L. Sidra, MAAC;³ Natalia Di Primio, MAAC;⁴ Miguel Cordero Muñoz,⁴ Deysi López Aquino¹

¹Fellow de Coloproctología. Sector Coloproctología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

²Jefa de Unidad Internación Cirugía. Sector Coloproctología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

³Médica de planta, Sector Coloproctología. Sector Coloproctología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

⁴Ex Fellow de Coloproctología. Sector Coloproctología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento del carcinoma anal escamoso (CAE) en los pacientes HIV positivos resulta controvertido. Si bien las guías actuales recomiendan realizar en los pacientes con buen estado inmunológico la quimiorradioterapia (QRT) concurrente estándar, algunos autores consideran que estos pacientes presentan mayor toxicidad y peores resultados a largo plazo, por lo que requerirían un abordaje diferente. El objetivo de este trabajo es comparar los resultados del tratamiento del CAE en los pacientes VIH positivos y negativos.

Diseño: Estudio retrospectivo comparativo.

Pacientes y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes tratados en el Sector Coloproctología, Hospital Fernández, entre 01/2007 y 10/2018. Los del conducto anal se dividieron en: Grupo I: VIH negativos y Grupo II: VIH positivos. Se compararon variables demográficas, factores de riesgo específicos, estadificación, QRT (drogas, toxicidad y respuesta), tratamiento quirúrgico curativo/paliativo, persistencia/recurrencia y supervivencia específica y global.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes (18 mujeres); margen: 2, conducto: 26 (Grupo I: 15. Grupo II: 11). Los VIH positivos eran en su mayoría hombres que tienen sexo con hombres vs. 100% de mujeres VIH negativas ($p < 0,01$), más jóvenes ($45,2 \pm 0,9$ vs. $63,6 \pm 8$; $p < 0,01$) y tabaquistas (82% vs. 27% ; $p = 0,005$). No hubo diferencia significativa en la estadificación, aunque el Grupo II tuvo tumores con complicaciones más severas. Pudieron completar el tratamiento: Grupo I: 93% , Grupo II: 64% ($p < 0,05$). Tuvieron respuesta completa a la QRT 13/14 (93%) pacientes del Grupo I y 3/7 (43%) del Grupo II ($p < 0,01$). Hubo 3 recurrencias, 2 locorregionales y 1 a distancia ($p = NS$). Los VIH positivos requirieron más cirugías (82% vs. 27% ; $p < 0,01$). A 5 pacientes (4 del Grupo II) se les realizó una resección abdominoperineal (RAP). Tuvieron colostomía definitiva, con o sin RAP, el 46% de los pacientes, la mayoría VIH positivos (82% vs. 27% ; $p = 0,002$). En los VIH positivos el RR de mortalidad por cáncer fue 4 (IC95%: 1,01-16,5; $p = 0,02$) y el RR de mortalidad global fue 5,45 (IC95%: 1,42-20,8; $p = 0,002$). Tuvieron menor supervivencia, tanto global ($p = 0,001$) como libre de enfermedad ($p = 0,01$). Mediana de seguimiento: 27 meses (4-216).

Conclusiones: Los pacientes VIH positivos con CAE se diferenciaron de los VIH negativos en una menor tasa de respuesta completa a la QRT y una mayor necesidad de tratamiento quirúrgico. Además, tuvieron una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente menor que los VIH negativos.

Palabras clave: Carcinoma Anal Escamoso; VIH Positivos; Tratamiento Quimiorradiante; Resección Abdominoperineal; Recurrencia; Supervivencia

ABSTRACT

INTRODUCTION: The treatment of anal squamous cell carcinoma (SCC) in HIV-positive patients is controversial. Although current guidelines recommend performing standard concurrent chemoradiotherapy (CRT) in patients with good immune status, some authors believe that these patients have greater toxicity and worse long-term results, so they would require a different approach. The purpose of this study was to compare the results of SCC treatment in HIV-positive and HIV-negative patients.

DESIGN: Comparative retrospective study.

PATIENTS AND METHODS: The records of patients treated in the Coloproctology Section, Hospital Fernández, between 01/2007 and 10/2018 were retrospectively reviewed. Those of the anal canal were divided into: Group I: HIV-negative and Group II: HIV-positive. Demographic variables, specific risk factors, staging, CRT (drugs, toxicity, and response), curative/palliative surgical treatment, persistence/recurrence, and cancer-specific and global survival were compared.

RESULTS: 28 patients (18 women), margin: 2, conduit: 26 (Group I: 15. Group II: 11). The HIV-positive were mostly men who have sex with men (vs. 100% HIV-negative women; $p < 0,01$), younger (45.2 ± 0.9 vs. 63.6 ± 8 ; $p < 0,01$) and smokers (82% vs. 27% ; $p = 0,005$). There was no significant difference in staging, although Group II had tumors with more severe complications. Completed the treatment: Group I: 93% , Group II: 64% of patients ($p < 0,05$). Thirteen out of 14 (93%) patients in Group I, and 3/7 (43%) patients in Group II had a complete response to CRT ($p < 0,01$). There were 3 recurrences, 2 loco-regional and 1 distance ($p = NS$). HIV-positive required more surgery (82% vs. 27% ; $p < 0,01$). 5 patients (4 of Group II) underwent an abdominal-perineal resection (APR). Forty six percent of patients had permanent colostomy, with or without APR, most of them were HIV-positive (82% vs. 27% ; $p = 0,002$). In HIV-positive patients, the RR of cancer mortality was 4 (95% CI: 1.01-16.5; $p = 0,02$) and the RR of overall mortality was 5.45 (95% CI: 1.42-20.8; $p = 0,002$). They also had lower overall ($p = 0,001$) and disease-free survival ($p = 0,01$). Median follow-up: 27 months (4 - 216).

CONCLUSION: HIV-positive patients with anal SCC were different from HIV-negative patients in that they had a lower complete response rate to CRT, and a greater need for surgical treatment. They had a significantly lower overall and disease-free survival than HIV-negative patients.

KEY WORDS: Anal Squamous Cell Carcinoma; HIV-Positive; Chemoradiation Treatment; Abdominal-Perineal Resection; Recurrence; Survival

Ninguno de los autores del trabajo presenta conflicto de interés.

Sofía Cipollone

sof:cipollone@gmail.com

Recibido: Septiembre de 2019. Aceptado: Diciembre de 2019. Publicado: Enero de 2020.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anal escamoso (CAE) invasor constituye el 1-2% de los tumores del tracto digestivo y 2-4% de los tumores de colon, recto y ano en los EE.UU.¹ Está fuertemente asociado a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), presente en el 80-85% de los tumores.¹

La población de riesgo para desarrollar CAE está conformada por pacientes portadores de VIH, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales anorreceptivas, inmunosupresión por trasplante de órgano sólido o por uso crónico de corticosteroides, historia de otras neoplasias o displasia de alto grado relacionadas con el VPH o verrugas genitales, y tabaquismo.²

Si bien la frecuencia del CAE sigue siendo mayor en mujeres, en las últimas décadas se ha demostrado un aumento de su incidencia, particularmente en HSH y personas de ambos sexos infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³ Entre los HSH la incidencia de cáncer anal es de 35 por cada 100.000 habitantes y si además son VIH positivos, la incidencia aumenta a 75-135 por cada 100.000 habitantes. También es mayor en mujeres VIH positivas.¹ A pesar que con la terapia anti-retroviral (HAART) es posible lograr recuentos de CD4 elevados y prácticamente la completa supresión de la carga viral del VIH,⁴ la incidencia del CAE ha aumentado durante la era HAART.^{5,6}

En Argentina, existen datos epidemiológicos de cinco provincias entre 2008 y 2012, que muestran una incidencia en mujeres de 0,68 (124 casos) y en hombres de 0,57 (87 casos) por cada 100.000 habitantes.⁷

El tratamiento considerado *gold standard* antes de la década del '70 era la resección abdominoperineal (RAP). Actualmente es de elección la quimiorradioterapia (QRT) concurrente, reservándose la RAP para pacientes no respondedores como tratamiento quirúrgico de rescate o para aquellos que presentan recurrencias luego del mismo.¹ Sin embargo, en las últimas tres décadas, el tratamiento en los pacientes VIH positivos ha presentado controversia.

Las guías actuales recomiendan realizar el esquema quimiorradioterápico estándar en los pacientes VIH positivos con buen estado inmunológico, dado que presentan comportamientos similares a los pacientes inmunocompetentes.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, algunos investigadores cuestionan esta indicación puesto que existen pacientes que experimentan efectos tóxicos más severos y peores resultados a largo plazo,¹¹ lo que indicaría la necesidad de un abordaje diferente.

El objetivo de este trabajo es comparar los resultados del tratamiento del CAE en los pacientes VIH positivos y negativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de CAE tratados en el Sector de Coloproctología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, entre enero de 2007 y octubre de 2018. Se excluyeron aquellos con carcinomas no invasores. Se estudiaron separadamente los del margen y los del conducto. Estos últimos se dividieron en dos grupos. Grupo I: VIH negativos y Grupo II: VIH positivos, que se compararon con relación a variables demográficas, factores de riesgo específicos (tabaquismo, HSH, antecedentes de VPH genital y/o anal, antecedentes de cáncer escamoso del tracto genital inferior), estadificación realizada por examen proctológico, tomografía computada toracoabdominopelviana y, cuando estuvo disponible, resonancia magnética nuclear de alta resolución (RMNAR) de la pelvis. Los estadios clínicos se realizaron siguiendo la 7ª edición de la AJCC.¹² También se analizó la dosis, duración y drogas utilizadas en el tratamiento quimiorradiante, su toxicidad, la respuesta al mismo, la necesidad de cirugía con intención curativa/paliativa, la persistencia/recurrencia y la supervivencia específica y global.

Análisis estadístico

Se describieron las variables continuas con media y desvío estándar (DS) o con mediana e intervalo intercuartilo (IC) del 25% al 75% según tuvieran distribución normal o no. Se describieron las variables categóricas con porcentajes. Se compararon las variables continuas con test de Student si su distribución fue normal o con Test de Wilcoxon si no lo fue. Se compararon las variables categóricas con test de Chi cuadrado. Se realizó análisis de supervivencia con gráfico de Kaplan Meier y Test de Log-Rank para evaluar diferencias entre las curvas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18.0.

RESULTADOS

Se trataron 28 pacientes (18 mujeres) con tumores localizados en el margen anal (2) y en el conducto anal (26).

CAE del margen anal

Los dos CAE ubicados en el margen anal se diagnosticaron en un HSH, VIH positivo, fumador, de 42 años y en una mujer VIH negativa de 76 años. El hombre refería antecedente de lesión epitelial de alto grado por VPH de la piel perianal. La estadificación mostró en el hombre Estadio I y en la mujer Estadio II. A ambos se les realizó resección local de la lesión con margen de 1 cm. La mujer luego de 16 meses requirió vaciamiento ganglionar inguinal por biopsia positiva y está actualmente en control y libre de enfermedad a los 103 meses. El otro paciente presentó a los

25 meses una recurrencia local que fue nuevamente reseca- da y a los 50 meses un CAE del conducto anal, por lo que está por comenzar un tratamiento quimiorradiante.

CAE del conducto anal

De los 26 pacientes con CAE ubicado en el conducto, 15 eran VIH negativos (Grupo I) y 11 VIH positivos (Grupo II). De estos últimos 10 se encontraban en tratamiento HAART, con carga viral indetectable en 6. El promedio de CD4 fue de 430 cel/mm³ (62-566). Dos pacientes se encontraban en estadio SIDA al momento del diagnóstico y tenían CD4 < 200 cel/mm³. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el diagnóstico del CAE fue de 9 años (1-27) en 10 pacientes, mientras que en uno se diagnosticaron ambas patologías simultáneamente (fig. 1). Sus datos demográficos y los factores de riesgo se detallan en la Tabla 1.

Los grupos no fueron homogéneos. Los pacientes VIH positivos eran en su mayoría hombres, mientras que los VIH negativos eran todos del sexo femenino ($p < 0,01$). Además, los VIH positivos tenían menor edad ($45,2 \pm 0,9$ vs. $63,6 \pm 8$; $p < 0,01$). En cuanto a los factores de riesgo, en el grupo de VIH positivos el 82% eran tabaquistas (vs. 27%, $p = 0,005$) y el 89% de los hombres eran HSH. Ambos grupos tuvieron antecedentes comparables de VPH o cáncer anal/genital, aunque sin diferencia significativa.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos, 60% y 54% respectivamente, se presentaron con estadio avanzado (EIIIA, EIIIB, EIV) (Tabla 2). Solo 2 (4%) pacientes, uno de cada grupo, se presentó inicialmente con metástasis hepáticas a distancia. No hubo diferencia significativa con respecto a la estadificación.

Respuesta al tratamiento quimiorradiante inicial

Pudieron completarlo el 93% vs. el 64% de los pacientes del Grupo I y II, respectivamente ($p < 0,05$) (Tabla 3). Con excepción de una, todas las pacientes VIH negativas que completaron el tratamiento tuvieron una respuesta clínica completa. En cambio, solo 3 de los VIH positivos tuvieron respuesta completa ($p < 0,01$).

Los 5 pacientes (Grupo I: 1, Grupo II: 4) con respuesta parcial o ausente tenían estadios avanzados: EIIIA (2), EIIIB (2) y EIV (1) y 4 de ellos eran tumores complicados por absceso/fistula perianal (Tabla 4) (fig. 2). La única paciente VIH negativa con respuesta ausente presentaba un tumor abscedado y falleció a los 4 meses de finalizada la QRT por deterioro del estado general y progresión de la enfermedad.

Hubo 5 pacientes que no completaron la QRT. De estos, en la única paciente VIH negativa la causa de la suspensión del tratamiento fue la interurrencia de un accidente cerebrovascular, realizándose posteriormente una colostomía paliativa. Los 4 (36%) VIH positivos restantes no pudieron iniciar o completar la quimioterapia por mal



Figura 1: Presentación inicial de un paciente VIH positivo con carcinoma anal escamoso Estadio IIIB (compromiso prostático y de ganglios perirectales por RMNAR). Presentaba CD4 306 cel/mm³ y carga viral 34000 copias/ml.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CAE DEL CONDUCTO ANAL

	Grupo I (VIH-) n=15	Grupo II (VIH+) n=11
Género Masculino*	0	9
Edad media \pm DS*	63,6 \pm 8	45,2 \pm 0,9
HSH	0	8
Tabaquismo*	4	9
VPH anal	2	3
VPH genital	2 (1 cervix y 1 vagina)	1 (vagina)
Cáncer del TGI	1 (cervix)	1 (vagina)

CAE = Carcinoma anal escamoso. HSH = Hombres que tienen sexo con hombres. VPH = Virus del papiloma humano. TGI = Tracto genital inferior. * $p < 0,01$

estado general o toxicidad predominantemente hematológica y solo uno pudo recibir radioterapia incompleta. A 2 se les realizó una RAP. Todos fallecieron antes de los 2 años, uno por complicación sangrante intraoperatoria y los demás por progresión de la enfermedad.

Recurrencia luego del tratamiento quimiorradiante inicial

De los pacientes que tuvieron respuesta completa a la QRT inicial, solo dos presentaron una recurrencia local (Tabla 3).

Una paciente VIH negativa (Estadio II) tratada inicialmente con 5600 cGy + mitomicina + capecitabine recidivó localmente a los 47 meses, rescatándose con una RAP que resultó R0. Tuvo una nueva recurrencia locorregional a los 39 meses, que involucraba íleon, ciego y útero (con una fistula enterouterina), reseándose en forma paliativa un carcinoma escamoso poco diferenciado. Falleció por progresión de la enfermedad 20 meses después, luego de

una cirugía por oclusión intestinal.

Otro paciente VIH positivo (Estadio II) había sido tratado con 5600 cGy + 5FU + cisplatino, tuvo una recurrencia locorregional a los 36 meses. La RAP de rescate resultó R1 y falleció a los 4 meses por progresión de la enfermedad.

Una paciente VIH negativa (Estadio II) tuvo una recurrencia en pulmón a los 16 meses de finalizada la QRT.

Tratamiento quirúrgico

En la Tabla 5 se detalla la necesidad de tratamiento quirúrgico. La amplia mayoría de los pacientes VIH negativos no requirieron cirugía (73% vs. 18%; $p < 0,01$). El único VIH positivo que no fue operado tenía un Estadio I que respondió en forma completa a la QRT y se encuentra libre de enfermedad a los 36 meses.

A 5 pacientes (4 del Grupo II) se les realizó una RAP por falta de respuesta completa a la QRT. Dos pacientes VIH positivos no habían podido completar el tratamiento debido a la toxicidad.

De los 26 pacientes, 12 (46%) tuvieron colostomía definitiva, con o sin RAP. La mayoría eran VIH positivos (82% vs. 27%; $p = 0,002$).

La paciente con la recurrencia pulmonar fue sometida a una metastasectomía. Actualmente se encuentra libre de enfermedad y en seguimiento clínico a los 50 meses.

Supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 27 meses (4-216). La mortalidad se detalla en la Tabla 6. La mortalidad específica por cáncer fue mayor en los VIH positivos (55% vs. 13%), siendo el riesgo relativo (RR) de 4 (IC95%: 1,01-16,5; $p = 0,02$). En ellos también fue mayor el RR (5,45) de muerte por cualquier causa en 216 meses de seguimiento (IC95%: 1,42-20,8; $p = 0,002$).

Hubo una diferencia significativa de supervivencia entre ambos grupos. Los VIH positivos tuvieron menor supervivencia, tanto global (graf. 1) ($p = 0,001$) como libre de enfermedad (graf. 2) ($p = 0,01$).

DISCUSIÓN

Existe muy escasa bibliografía con casuística que describa la experiencia en el tratamiento del carcinoma anal escamoso en centros de nuestro país.¹³⁻¹⁵ Se destaca la publicación del hospital Bonorino Udaondo, que en 2005 mostró la experiencia con el tratamiento de 108 pacientes (2 con carcinoma in situ), solo uno VIH positivo.¹³

Nuestro estudio, en cambio, es la serie más grande presentada a nivel nacional que incluye una alta proporción de pacientes VIH positivos.

La frecuencia del CAE asociado al VIH está aumentando, y probablemente se encuentra relacionado con la

TABLA 2: ESTADIFICACIÓN INICIAL DE LOS TUMORES DEL CONDUCTO ANAL SEGÚN AJCC¹²

	Grupo I (VIH-) n=15 (%)	Grupo II (VIH+) n=11 (%)
T1	1	1
T2	7	2
T3	5	5
T4	2	3
N0	5	4
N1	3	2
N2	5	1
N3	2	2
Se desconoce	0	2
M0	13	10
M1 (hígado)	1	1
Estadio I	0	1 (9)
Estadio II	4 (27)	1 (9)
Estadio IIIA	3 (20)	3 (27)
Estadio IIIB	7 (47)	3 (27)
Estadio IV	1 (7)	1 (9)
Se desconoce	0	2 (19)

TABLA 3: DOSIS, TOXICIDAD, RESPUESTA Y RECURRENCIA LUEGO DEL TRATAMIENTO QUIMIORADIANTE

	Grupo I (VIH-) n=15	Grupo II (VIH+) n=11	p
Tratamiento de QRT completo	14 (93%)	7 (64%)	0,05
Dosis de radioterapia, media ± DS	5543 cGy ± 501,6	5569 cGy ± 213,5	0,48
Duración de radioterapia: semanas, media ± DS	6,3 ± 2	8 ± 2,9	0,92
Quimioterapia: 5FU o capecitabine			
- Con mitomicina	9	2	
- Con cisplatino	5	5	
Respuesta a QRT completa			
Total	13/14	3/7	0,01
Parcial	0	2/7	0,08
Ausente	1/14	2/7	0,02
Recurrencia post QRT			
Local	1 (a los 4 años)	1 (a los 3 años)	
A distancia	1 (pulmón)	0	

QRT = Quimiorradioterapia. QT = Quimioterapia

efectividad del tratamiento HAART en prevenir las infecciones oportunistas fatales, permitiéndole a los pacientes VIH positivos una mayor esperanza de vida.¹⁶ A pesar que el HAART está asociado con mejoras en la función inmune, los pacientes con este tratamiento tienen persistente déficit inmune y mantienen el riesgo para neoplasia intraepitelial anal relacionada al VPH.¹⁷

Dado que nuestra institución es un centro de derivación para estos pacientes inmunocomprometidos, tuvimos la oportunidad de observar las diferencias que presentan con respecto a los

TABLA 4: COMPLICACIONES INHERENTES AL TUMOR

	Grupo I (VIH -) n=15 (%)	Grupo II (VIH+) n=11 (%)
Ninguna*	9 (60)	5 (45)
Absceso y fístula perianal	3 (20)	4 (36)
Fístula rectovaginal	3 (20)	0
Fascitis necrotizante	0	1 (9)
Infección por CMV	0	1 (9)

CMV = Citomegalovirus. *p = NS.

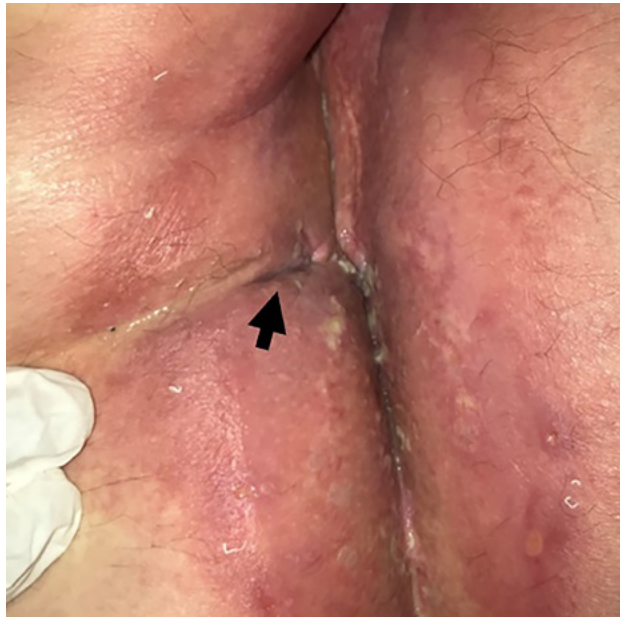


Figura 2: Carcinoma escamoso del conducto anal abscedado y fistulizado a la piel perianal (Flecha) en un paciente VIH positivo con mal estado inmunológico.

TABLA 5: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

	Grupo I (VIH-) n=15 (%)	Grupo II (VIH+) n=11 (%)
NO*	11 (73)	2 (18)
Colostomía pre QRT	1 (7)	3 (27,5)
Colostomía paliativa	1 (7)	2 (18)
RAP post QRT completo	1 (7)	2 (18)
RAP post QRT incompleto	0	2 (18)
Metastasectomía pulmonar	1 (7)	0

QRT = Quimiorradioterapia. RAP = Resección abdominoperineal. *p<0,002

TABLA 6: MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON CÁNCER ANAL ESCAMOSO

Mortalidad: n (%)	Grupo I (VIH -) n=15	Grupo II (VIH+) n=11
Específica por cáncer *	2 (13)	6 (55)
Otras causas	0	2 (18)

*p=0,02

pacientes inmunocompetentes en lo que se refiere a la tolerancia y respuesta al tratamiento quimiorradiante y quirúrgico.

Coincidentemente con la mayoría de las investigaciones,^{8,9,11} el análisis demográfico de la población estudiada en esta serie demostró que la población con VIH comprende

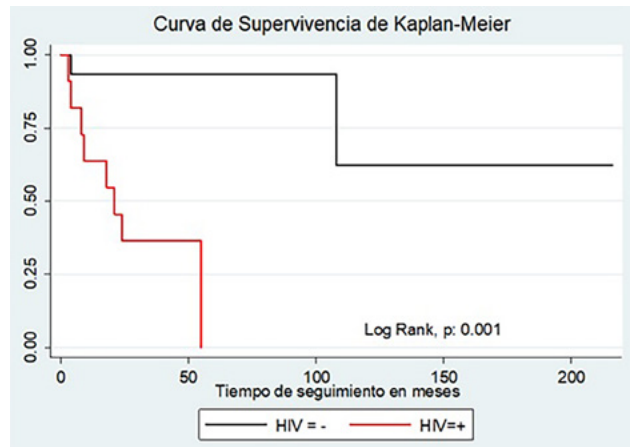


Gráfico 1: Curva de supervivencia global en pacientes VIH negativos y positivos con carcinoma anal escamoso.

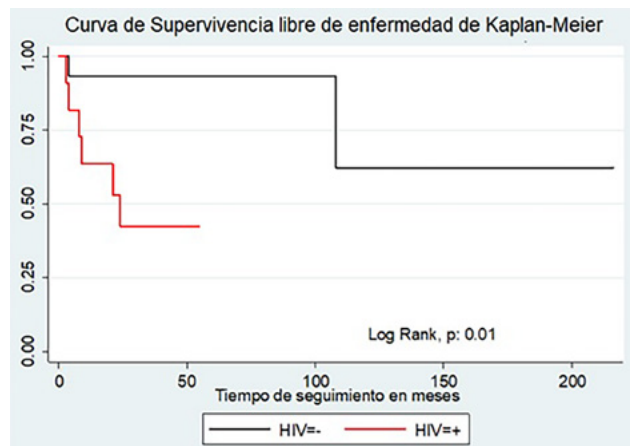


Gráfico 2: Curva de supervivencia libre de enfermedad en pacientes VIH negativos y positivos con carcinoma anal escamoso.

en su amplia mayoría a HSH, de menor edad y con una tasa de tabaquismo mayor que su contraparte VIH negativa.

En nuestro estudio hallamos una diferencia significativa en la respuesta inicial a la QRT entre ambos grupos, la que fue rara vez completa en los VIH positivos, al igual que lo descrito por otros autores.¹ Esto podría explicarse porque todos los pacientes que tuvieron respuesta parcial o ausente presentaban tumores de gran tamaño, complicados y en estadios avanzados. Si bien la comparación de las complicaciones tumorales entre ambos grupos en nuestra serie no fue estadísticamente significativa, las de los pacientes VIH positivos fueron más graves, constituyendo en uno de ellos la causa de muerte (fascitis necrotizante). En el trabajo de Grew y col.¹⁸ los pacientes VIH positivos tuvieron una tasa de hospitalización por complicaciones dos veces mayor que los VIH negativos.

Para Wexler y col.,¹⁹ en un análisis multivariado solo el tamaño tumoral fue un factor independiente de riesgo para muerte por cáncer.

Solo 5 (19%) de nuestros pacientes no pudieron completar el tratamiento quimiorradiante, de los cuales 4 eran VIH positivos.

En esta serie la respuesta a la quimioterapia no estuvo relacionada con las drogas utilizadas o con el número de ciclos completados ya que en ambos grupos los pacientes con respuesta total recibieron distintas combinaciones de drogas, obteniendo respuesta similar cuando se usó mitomicina C o cisplatino. Al respecto, el grupo nacional con mayor experiencia en el tratamiento de pacientes inmunocompetentes con CAE ha presentado una muy buena experiencia con los resultados de la quimioterapia con cisplatino, 5 fluorouracilo y leucovorina y radioterapia concurrente con 5500 cGy, que resulta en una respuesta comparable a las experiencias internacionales, y es uno de los regímenes más económicos de quimioterapia.¹³ Sin embargo, 2 ensayos prospectivos y randomizados comparando mitomicina C con cisplatino no encontraron superioridad de esta última droga con respecto al esquema clásico,^{20,21} y por el contrario uno de ellos demostró tasas de colostomía significativamente menores (10% vs. 19%, $p=0,02$) con el uso de mitomicina C.²⁰

De los pacientes que respondieron inicialmente solo hubo un 8% de recurrencia locorregional y un 4% a distancia, cifras comparables con las del Hospital Johns Hopkins que sobre 93 pacientes (20 VIH positivos) tuvieron 8,6% de recurrencia local y 3,2% a distancia.¹⁰ Para otros en cambio, las tasas de recurrencia local fueron mayores, oscilando entre 16 y 39%.^{19,22-24}

En la serie de 17 pacientes de Edelman y col.,²⁵ el 53% de los pacientes tuvieron CAE recurrente o persistente, con 50% de ellos con necesidad de cirugía de recate incluyendo un procedimiento paliativo.

En nuestros casos la RAP de rescate fue necesaria en el 19% de los pacientes. Estos casos sumados a los que requirieron colostomía previa al tratamiento quimiorradiante, o paliativa, resultaron en un 46% de ostomías definitivas. Se requirió colostomía previa a la QRT en 4 pacientes, en los 3 VIH positivos, debido a grandes tumores abscedados y/o fistulizados y en una paciente VIH negativa por una fístula rectovaginal. Ninguna de estas pudo ser revertida. De manera similar, Poynter y col.²⁶ solo pudieron revertir 16% de las colostomías indicadas por razones similares.

A pesar que en los VIH positivos en tratamiento HA-ART se han descripto similares resultados oncológicos que en los pacientes VIH negativos,^{9,27,28} otros autores informan peores resultados a largo plazo.¹¹

En nuestra serie, los pacientes VIH positivos tuvieron una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente menor que los VIH negativos.

Cabe destacar que, en concordancia con nuestra expe-

riencia, un meta-análisis de 2019, que evaluó 40 estudios y 3720 pacientes, también demostró una peor tasa de supervivencia global y libre de enfermedad en la población VIH positiva y una mayor tasa de colostomías definitivas.²⁹ Estos autores especulan que una de las razones que explicaría los peores resultados en estos pacientes, sería la menor reserva de médula ósea²⁹ que condiciona la posibilidad de completar el tratamiento quimiorradiante. Esto sería el resultado de la infección por VIH, de las terapias antirretrovirales y/o los antibióticos profilácticos que contribuirían a una mielosupresión más pronunciada de la quimioterapia. Sin embargo, aún no existen estudios formales de farmacocinética que prueben esta teoría. En nuestra serie el 91% de los pacientes VIH positivos se encontraba en tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico del CAE.

Con respecto a la tolerancia a la terapéutica, en esta investigación hubo una diferencia significativa en la menor posibilidad de completar el tratamiento quimiorradiante en los pacientes VIH positivos, condicionando los peores resultados obtenidos a largo plazo. Otros autores a pesar de describir una mayor toxicidad aguda, especialmente hematológica, no observan peores resultados oncológicos a largo plazo.⁸ Oehler y col.¹¹ describieron en los pacientes VIH positivos una adherencia del 50% a la dosis de radioterapia concebida inicialmente, así como también una mayor cantidad de semanas de tratamiento, menor tasa de corrección de dosis de radioterapia y menor utilización de mitomicina C en este grupo.

Los riesgos asociados al CAE invasor y su tratamiento hacen mandatorio que aumenten los esfuerzos para su prevención. La pesquisa con Papanicolau anal y anoscopia de alta resolución en los pacientes VIH positivos podría identificar aquellos con neoplasia intraepitelial anal de alto grado con riesgo de evolucionar al carcinoma anal invasor.

CONCLUSIONES

En este estudio los pacientes VIH positivos se diferenciaron de los VIH negativos por presentar una menor tasa de respuesta completa a la QRT y una mayor necesidad de tratamiento quirúrgico.

Además, tuvieron una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente menor que los VIH negativos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Brenda Mangariello por su asistencia en el análisis estadístico de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Glynn-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:ii10-ii20.
- Joseph DA, Miller JW, Wu X et al. Understanding the burden of

- human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008; 113(10 Suppl):2892-900.
3. Stewart DB, Wolfgang BG, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American Society of Colon and Rectum surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum*. 2018; 61:755-74.
 4. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunological and virological response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133:401-10.
 5. Fox P, Stebbing J, Portsmouth S, et al. Lack of response of anal intra-epithelial neoplasm to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:279-80.
 6. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous-cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005; 32:314-20.
 7. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO / IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Argentina. Summary Report 17 June 2019. [Date Accessed]
 8. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, Gupta S, Sharabi AB, Murphy JD. Research letter. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA Oncol* 2017; 4:120-122.
 9. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag H. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2008; 26:474-79.
 10. Pappou EP, Magruder JT, Fu T, et al. Prognostic and predictive clinicopathologic factors of squamous anal canal cancer in HIV-positive and HIV-negative patients: does HAART influence outcomes? *World J Surg*. 2018; 42:876-83.
 11. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly-active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2550-57.
 12. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, et al. (eds) New York: Springer; 2009.
 13. Hwang HJ, Bestani C, Jiménez R, et al. El tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide del canal anal en los últimos 20 años en nuestro hospital. *Acta Gastroenterol Lat Amer*. 2005; 35:94-98.
 14. Corti M, Villafañe MF, Priarone MM, et al. Anal squamous cell carcinoma in HIV/AIDS patients in the HAART era: Report of 8 cases and literature review. *Acta Gastroenterol Lat Amer* 2014; 44:305-10.
 15. Roca E, Milano MC, Pennella E, et al. Tratamiento médico de 44 pacientes del carcinoma del conducto anal. *MEDICINA*. 1995; 55:243-48.
 16. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22:1203-11.
 17. Palefsky JM, Holly EA, Efride JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005; 19:1407-14.
 18. Grew D, Bitterman D, Leichman C, et al. HIV infection is associated with poor outcomes for patients with anal cancer in the highly active antiretroviral therapy era. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:1130-36.
 19. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patients: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:73-81.
 20. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:14-21.
 21. 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 randomized, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:516-24.
 22. Arnott SJ, Cunningham D, Gallagher J, et al. Epidermoid anal cancer: results from the UK CCR randomized trial of radiotherapy alone vs. radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348:1049-54.
 23. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege P, 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; 15:2040-49.
 24. Flam M, Madhu J, Pajak T, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14:2527-39.
 25. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-positive patients with squamous-cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:206-11.
 26. Poynter LR, Raman R, Wegstapel H, Summers J, Lawes DA. The prevalence and fate of the defunctioning stoma in patients with anal cancer; a regional experience following the ACT II trial. *Dis Colon Rectum*. 2017; 19:407-12.
 27. 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; 40:386-92.
 28. Hammad N, Heilbrunn LK, Gupta S, et al. Squamous cell cancer of the anal canal in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34:135-39.
 29. Guedes Camandoraba MP, Cunha de Araujo RL, Souza e Silva V, Lopes de Mello CA, Riechelmann RP. Treatment outcomes of patients with localized anal squamous cell carcinoma according to HIV infection: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2019; 10:48-60.

COMENTARIO

Este artículo toma un tema relevante por varios aspectos. En primer lugar, por originarse en un centro de referencia de la patología, creado por el Dr. Rene Bun, pionero del estudio de las ITS en nuestro país y Maestro de la Coloproctología de la SACP, recientemente fallecido. Su trabajo asistencial y científico fue luego continuado por la Dra. Rita Pastore y por las demás autoras pertenecientes a dicho servicio. En segundo lugar, por el tamaño de la serie. Es un número importante para nuestro país, dado lo infrecuente de la patología. El análisis desde el punto de vista de la portación del VIH es también de destacar. Al ser un análisis retrospectivo tiene los sesgos de cualquier trabajo de este diseño, pero su análisis es correcto. El agregado de un análisis uni o multivariado para la identificación de factores asociados, además de la operación del VIH al mal pronóstico de estos pacientes podría agregarle valor asistencial para identificar subgrupos de riesgo.

Hugo Amarillo
Sanatorio Modelo, San Miguel de Tucumán, Tucumán