

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Características de los pacientes con cáncer epidermoide de ano: análisis comparativo entre pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes tratados en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Egilea / Autor:
Ainhoa Ordoñez Arrillaga
Zuzendaria / Director/a:
Maria Yolanda Saralegui Ansorena

© 2021, Ainhoa Ordoñez Arrillaga

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad del País Vasco UPV/EHU y en concreto a los profesores del Grado de Medicina de la Facultad de Donostia-San Sebastián que me hayan formado como futura médico y hayan contribuido a la pasión que siento por esta profesión. Por último, y con mucho cariño, me gustaría agradecer a mi profesora y tutora, la Dra Yolanda Saralegui Ansorena, su dedicación, labor de docencia y ayuda que me ha proporcionado durante la realización de este trabajo y especialmente su gran apoyo y la oportunidad que me ha brindado de aprender y de fomentar mi interés en la Coloproctología.

ÍNDICE

ÍNDICE	II
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS	4
2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES	4
2.2. VARIABLES A ESTUDIO	6
2.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO	6
3. RESULTADOS	8
3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	8
3.2. CARACTERÍSTICAS ONCOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.	9
3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR HIV.	11
4. DISCUSIÓN	13
5. CONCLUSIONES	19
6. BIBLIOGRAFÍA	20

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Características de pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos..... 10

Tabla 2 - Pacientes infectados por HIV. 12

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer escamoso anal. 2

Figura 2: Diagrama de flujo de la muestra. Selección y distribución de los pacientes..
..... 5

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CEA: Carcinoma escamoso anal.

HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.

HIV-MSM: Hombres HIV positivos que mantienen sexo con hombres.

HPV: Virus del Papiloma Humano.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco.

CMBD: Conjunto mínimo básico de datos básicos del Sistema Nacional de Salud.

OBIEE: Oracle Business Intelligence Enterprise Edition.

ID: Inmunodeprimidos.

IC: Inmunocompetentes.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

CIN: Neoplásica cervical intraepitelial.

Nadir CD4: Punto más bajo de linfocitos CD4.

CD4: Linfocitos CD4.

TARGA: Tratamiento antirretroviral intensificado con tres antirretrovirales.

TAR: Terapia antirretroviral.

CV: Carga viral.

RI: Rango intercuartil.

SD: Desviación estándar.

HSIL anal: Neoplasia intraepitelial anal de alto grado.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer anal es un tipo de cáncer poco frecuente, siendo el cáncer escamoso anal (CEA) el tipo histológico más frecuente. Los casos de cáncer anal corresponden al 4% de los cánceres del tracto gastrointestinal inferior y al 1% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer¹. Además se trata del tercer tipo de cáncer más frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)².

La incidencia de cáncer anal ha sido históricamente más alta en mujeres^{1,3-5}. Los casos de CEA han aumentado en ambos sexos en las últimas décadas⁶, aunque actualmente predomina en varones⁷. Según la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), los nuevos casos de cáncer anal han aumentado un 2.2% en promedio cada año durante 2008-2017⁸. Este aumento de incidencia de CEA es más marcada en pacientes HIV positivos y sobretodo en hombres HIV positivos que mantienen sexo con hombres (HIV-MSM). Desde la introducción de la terapia antiretroviral en pacientes HIV positivos, se ha producido un aumento de la incidencia de cáncer anal. Este incremento posiblemente sea debido a que con dicha terapia, la supervivencia de estos pacientes haya aumentado, haciendo que la probabilidad de tener cáncer anal sea mayor^{2,6,9-13}.

La edad media al diagnóstico de CEA es de 60-65 años y la etiología predominante es la infección por el virus del papiloma humano (HPV)^{1,14,15} (**Figura 1**). El HPV es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y es la causa del 5% de los cánceres en hombres y del 10% en mujeres, aproximadamente. La infección por el virus del papiloma humano (HPV) es un factor de riesgo conocido para el cáncer anal^{2,13,16}, multiplicándose este riesgo en HIV positivos por 2,2¹. Hay muchos serotipos diferentes de HPV. Algunos serotipos se conocen como serotipos de alto potencial maligno o alta oncogenicidad, como los serotipos 16, 18, 31, 33 y 35, siendo el serotipo 16 y 18 los más comunes¹. La literatura actual recoge que la amplia mayoría de los CEA tienen integrado el ADN del HPV, siendo esta cifra casi del 100%, sobre todo en HIV-MSM^{1,17,18}. Hasta un 73% de los casos de CEA se asocian a HPV 16, seguido en frecuencia por el HPV 18 (6.9%). Los serotipos 6 y 11 son los que más se asocian a los condilomas acuminados^{1,2}.

Además del HPV, hay otros factores que se han relacionado con el desarrollo de CEA, como son el tabaco y la inmunodeficiencia, que juegan un papel fundamental en la etiopatogenia del cáncer anal². Dicha inmunosupresión puede ser secundaria a trasplante de órgano sólido, a infección por el HIV¹⁹⁻²¹ o a neoplasia hematológica, entre otros. Además de estos, hay otros factores bien conocidos que también están implicados como las infecciones de transmisión sexual (ITS), el coito anal receptivo, los antecedentes de cáncer cervical, vulvar o vaginal, el condiloma acuminado, la inflamación o irritación continuada del ano o zona perianal y ciertas patologías autoinmunes^{1,4,6,9,12,14,15,18,20}.

La inmunosupresión debida a la infección por HIV o a los fármacos inmunosupresores, facilitan la persistencia de la infección del HPV en la región anal^{9,22} y es por ello que la infección por HIV se relaciona con lesiones precursoras de malignidad tanto para cáncer cervical como para cáncer anal^{16,21}. Recientes estudios demuestran que los pacientes HIV positivos y HIV-MSM tienen respectivamente entre 15-35 y 59 veces más riesgo de desarrollar CEA que la población general^{9,10} llegando incluso, en algunos estudios, a 100 y 120 veces más^{23,24}. Actualmente HIV-MSM es el grupo de mayor riesgo para desarrollar CEA^{1,7,11,15,18}.

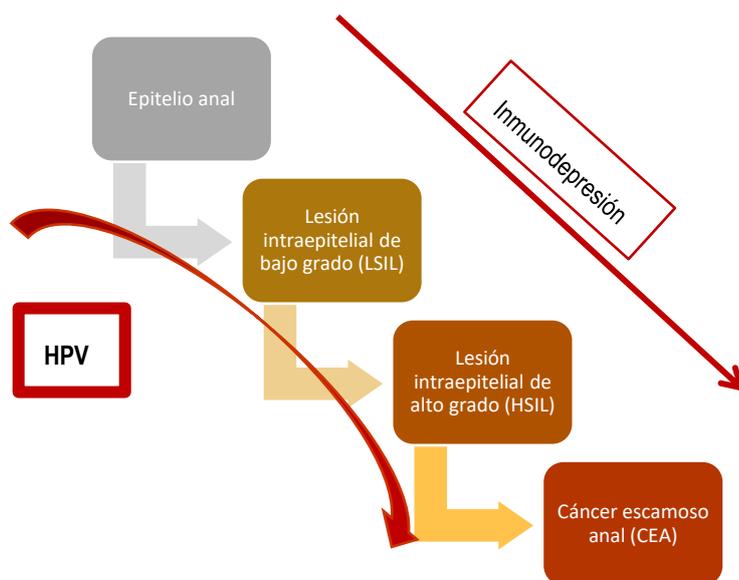


Figura 1: Esquema que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer escamoso anal.

Algunos estudios destacan que los pacientes inmunodeprimidos con CEA son mayoritariamente hombres, en los que la edad de aparición del cáncer es más temprana^{3,25,26}. Los niveles bajos de CD4 en pacientes HIV positivos se relacionan con el CEA^{2,11,26,27}, así como el diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)^{7,15}. Los niveles bajos de CD4 se han asociado con mayor riesgo de displasia anal de alto grado y cáncer anal, así como de cáncer cervical, más allá del diagnóstico del HIV²². Además, aunque algunos estudios sugieren que la infección por HIV se ha relacionado con peor pronóstico del CEA^{19,28}, estudios más recientes destacan que con la introducción de la terapia antiretroviral, los pacientes HIV positivos con recuentos normales de CD4 se asocian a supervivencias más parecidas a pacientes inmunocompetentes que a inmunodeprimidos^{14,29,30}.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis comparativo de las características demográficas y oncológicas de los pacientes con carcinoma escamoso de ano entre los pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico que incluye una serie consecutiva de pacientes tratados por carcinoma escamoso de margen y canal anal en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) durante el periodo comprendido entre enero 2012 y diciembre 2017.

Se han extraído los datos de la base clínico-administrativa CMBD (conjunto mínimo básico de datos 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 "OBIEE" (Oracle Business Intelligence Enterprise Edition). 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), recogiendo todos los pacientes confirmados y tratados con informe anatomopatológico de carcinoma escamoso anal. La clasificación para la estadificación clínico tumoral utilizada fue el del TNM 2009 (AJCC, 7th Edition).

Esta base de datos consta de 84 pacientes diagnosticados de cáncer escamoso anal. Entre estos pacientes se identificaron 2 cohortes, los inmunodependientes (ID) (22 pacientes) y los inmunocompetentes (IC) (62 pacientes). Se consideraron 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. El resto de pacientes se consideraron dentro de la cohorte de pacientes IC. Se compararon las características demográficas y oncológicas de los 22 pacientes ID, con las de los 62 pacientes IC con CEA. El seguimiento de estos pacientes finalizó el

31 de diciembre de 2019 (**Figura 2**).

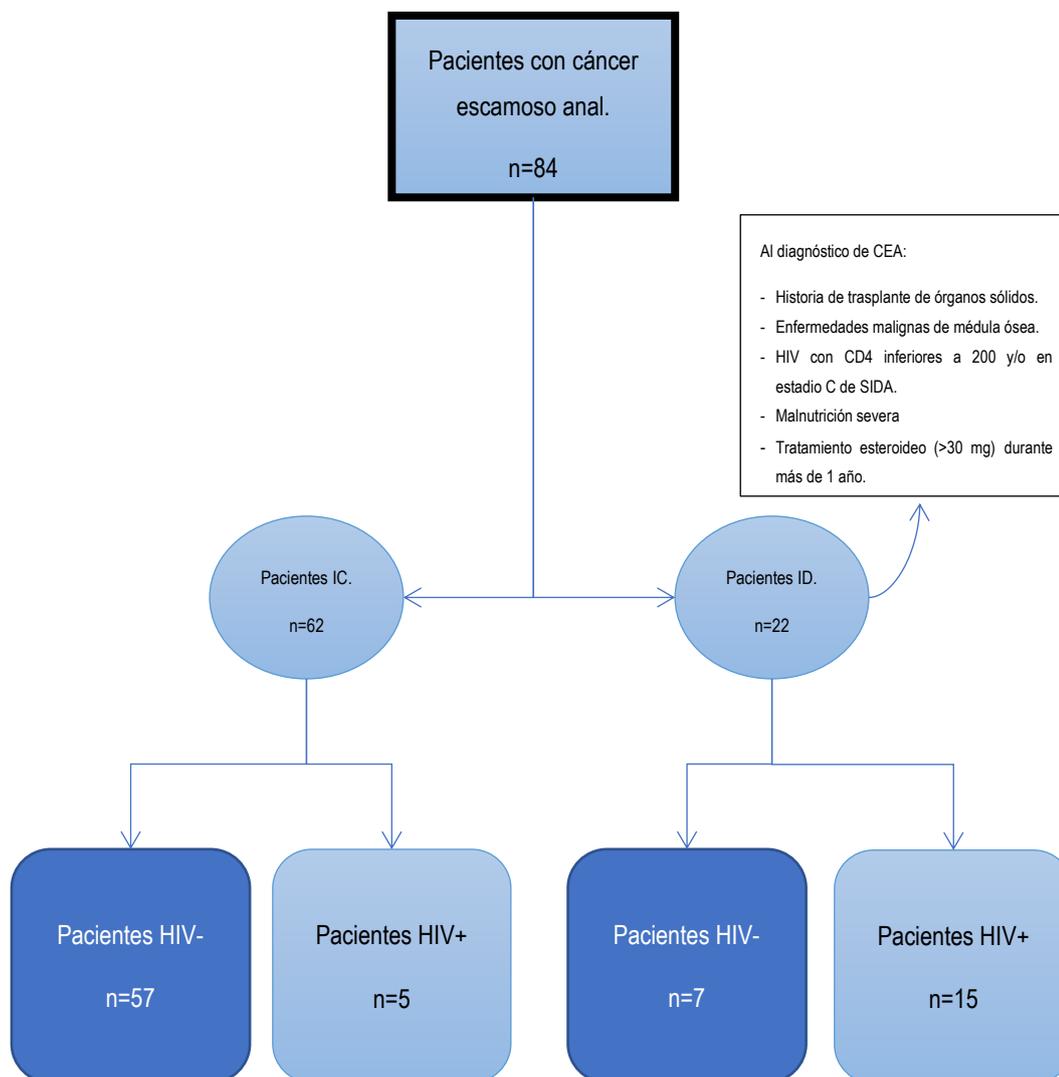


Figura 2: Diagrama de flujo de la muestra. Selección y distribución de los pacientes. Se representa el número (n) de pacientes de cada grupo.

2.2. VARIABLES A ESTUDIO

En cuanto a características demográficas, se incluyeron las variables sexo (hombre o mujer), edad al diagnóstico de cáncer, el riesgo que plantea la anestesia para el paciente según el sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA), el consumo de tabaco (fumadores o no fumadores), la enfermedad diabetes mellitus, el uso de drogas vía parenteral o endovenosas, la existencia de patología neoplásica cervical intraepitelial (CIN) y la presencia de infección por el HIV.

Las variables referentes a las características clínicas u oncológicas incluidas en el estudio fueron el estadio cTNM, en el cual se diferencian las categorías “T” tamaño (T1, T2, T3 y T4), “N” ganglios linfáticos afectos (N- y N+) y “M” metástasis (M0 y M1), el estadio de la enfermedad (I, II, IIIa, IIIb y IV) y el tamaño tumoral medio.

Además, en aquellos pacientes HIV positivos, se analizaron las siguientes variables: los niveles más bajos alcanzados de linfocitos CD4 (Nadir CD4) , el número de linfocitos CD4 al diagnóstico de cáncer anal, el estadio o clasificación clínica de la enfermedad por HIV según la CDC de 1993 (Estadios A, B o C), el tratamiento antirretroviral intensificado con tres antirretrovirales (TARGA), el tratamiento subóptimo previo, la proporción de tiempo de diagnóstico de HIV en terapia antiretroviral (TAR), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HIV hasta el diagnóstico de cáncer anal, la carga viral (CV) detectable al diagnóstico de cáncer anal, la proporción de tiempo con CV indetectable y la proporción de tiempo con CV indetectable en TAR.

2.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentan con números absolutos y su distribución mediante las 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, y según sus resultados se analizaron las variables cuantitativas con el test de Mann-Whitney. Se asumió la significación estadística cuando el valor de la prueba de significación fue $p < 0,05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa Microsoft Excel 2010.

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

De enero de 2012 a diciembre de 2017 se estudiaron 84 pacientes con CEA en la CAPV. Un total de 62 pacientes resultaron ser IC y 22 ID. En la **Tabla 1** se presentan las características demográficas y de estadificación oncológica de los pacientes de ambos grupos. Podemos ver que hubo diferencia estadística en cuanto a la edad de diagnóstico del CEA, el consumo de tabaco y el uso de drogas endovenosas. En cambio no hubo diferencias significativas en el sexo, el riesgo ASA, la enfermedad diabetes mellitus y la patología CIN.

La edad de presentación entre los pacientes ID fue más temprana, siendo la mediana en el grupo de IC de 61 años (RI 52-76 años), frente a 53 años (RI 47-55 años) en pacientes ID ($p=0,001$). 35 pacientes del grupo IC (56,5%) fueron fumadores mientras que en el grupo de ID, el número de pacientes fumadores fue de 18 pacientes (81,8%)($p=0,034$). El uso de drogas vía endovenosa fue también superior en el grupo ID (45,5% vs 8,1%) ($p=0,000$).

De los pacientes IC, 36 pacientes fueron mujeres (58,1%), y un porcentaje ligeramente inferior en los pacientes ID (50%) ($p=0,513$).

Los pacientes ID presentaron un riesgo anestésico mayor, siendo un 68,2% (15 pacientes) de los ID los que tuvieron un riesgo ASA III/IV, cifra superior a la presentada en los IC (41,9%), no llegando a una diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo IC hubo más pacientes diabéticos (14,5% vs 9,1%).

En cuanto a la patología CIN, en el grupo ID hubo más mujeres con patología cervical (54%) que en el grupo IC (22%)($p=0,147$).

5 pacientes en el grupo IC fueron HIV positivos mientras que 15 lo fueron en el grupo ID, 8,06% y 68,18% respectivamente.

3.2. CARACTERÍSTICAS ONCOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.

En cuanto al estadio tumoral clínico, únicamente fue significativa la categoría T del estadio tumoral. El resto de parámetros estudiados no presentaron significación estadística.

Atendiendo al estadio clínico TNM, la categoría T en la mayoría de los pacientes IC, fue T2 (48,4%) mientras que en el grupo ID, lo más frecuente resultó ser T1 (36,4%). Sólo un 4,5% de los pacientes ID tuvieron un estadio T4 frente al 14,5% en IC. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,044$). Los pacientes IC presentaron más adenopatías positivas (N+), 37,2%, que los pacientes ID, 18,1% y el porcentaje de metástasis a distancia (M1) resultó similar en ambos grupos, 4,8% en IC y 4,5% en ID, no encontrando diferencias significativas.

La forma de presentación clínica entre los pacientes IC fue como estadio II (50%), seguido del IIIb (29%). En el grupo ID, se observó que la mayoría de los pacientes (45,4%) se encontraban en un estadio II y un 13,6% en IIIb. En cuanto al tamaño tumoral medio presentado en ambos grupos, IC e ID, fueron 6 cm (SD 2,87 cm) y 3 cm (SD 3,56 cm) respectivamente, ($p=0,133$). (**Tabla 1**)

Tabla 1- Características de pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

Total de pacientes N=84	IC n=62			ID n=22			Valor p
	N	%	SD	N	%	SD	
Mujer	36	58,1%		11	50%		p=0,513*
Edad, años (Mediana)	61 (RI 52-76)			53 (RI 47-55)			p=0,001**
ASA I/II ASA III/IV	36 26	58,1% 41,9%		7 15	31,8% 68,2%		p=0,054*
Fumadores	35	56,5%		18	81,8%		p=0,034*
Diabetes mellitus	9	14,5%		2	9,1%		p=0,517*
Drogas endovenosas	5	8,1%		10	45,5%		p=0,000*
Patología CIN	8	22%		6	54%		p=0,147*
HIV	5	8,06%		15	68,18%		
Estadio cTNM							
T1	7	11,3%		8	36,4%		p=0,044*
T2	30	48,4%		7	31,8%		
T3	16	25,8%		6	27,3%		
T4	9	14,5%		1	4,5%		
N- N+	39 23	62,9% 37,2%		18 4	81,8% 18,1%		p=0,297*
M0 M1	59 3	95,2% 4,8%		21 1	95,5% 4,5%		p=0,956*
Estadio							p=0,144*
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, cms (media)	6		2,87	3		3,56	P=0,133**

*Chi cuadrado ** Mann-Whitney

Abreviaturas: IC= inmunocompetente. ID= inmunodeprimido. SD= standar deviation, CIN= cervical Intraepithelial neoplasia.

3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR HIV.

Un total de 5 pacientes presentaron infección por HIV en el grupo de los IC y 15 en el grupo de los ID. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en las características y el manejo clínico de la infección por HIV.

La media de nadir CD4 en el grupo IC resultó más elevada que en el grupo ID, 181 (SD 103,6) y 114 (SD 69,1). Los niveles de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico de CEA fueron de media 450 para IC, frente a 491 para ID ($p=0,735$). Los pacientes con una clasificación clínica A correspondieron al 60% (3 pacientes) de los pacientes IC. Por el contrario, el 86% de los ID (13 pacientes) se presentaron en estadio C.

En cuanto al tratamiento, en el grupo de IC un 80% estuvo en tratamiento con TARGA frente a un 66,6% en el grupo ID. Un 60% de los pacientes IC frente al 46,5% de los ID, recibieron un tratamiento subóptimo previo. En los pacientes IC la proporción de tiempo en TAR desde el diagnóstico de HIV resultó ser más elevado (66,6% frente a 64,7%) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HIV hasta el desarrollo de CEA fue más corto (media de 121,8 meses frente a 160 meses).

El 26,6% de los pacientes ID presentaron carga viral detectable al diagnóstico del CEA, mientras que en el grupo IC, este porcentaje descendió al 20% ($p=0,634$). La proporción de tiempo transcurrido con CV indetectable en IC fue similar (40% vs 41,4%). Sin embargo, la proporción de tiempo con CV indetectable durante la TAR resultó más elevada en los pacientes IC que en los ID, con un 47,3% vs 38,6% ($p=0,553$). (**Tabla 2**)

Tabla 2 - Pacientes infectados por HIV.

Pacientes HIV positivos. N=20	IC (n=5)			ID (n=15)			Valor p
	N	%	SD	N	%	SD	
Nadir CD4 (media)	181		103,6	114		69,1	P=0,142*
Linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico tumoral (media)	450			491			P=0,735*
Estadio							
A	3	60%		0			
B	2	40%		2	14%		
C	0			13	86%		
TARGA	4	80%		10	66,6%		P=0,517**
Tratamiento subóptimo previo	3	60%		7	46,5%		P=0,500**
Proporción de tiempo de diagnóstico de VIH en TAR, % (media)	66,6			64,7			P=0,933*
Tiempo de diagnóstico de VIH a cáncer anal, meses (media)	121,8			160			P=0,395*
CV detectable en diagnóstico de cáncer anal	1	20%		4	26,6%		P=0,634**
Proporción de tiempo con CV indetectable, % (media)	40,2			41,40			P=0,735*
Proporción de tiempo con CV indetectable en TAR,% (media)	47,3			38,6			P=0,553*

*Man-Whitney **Test de Fisher

Abreviaturas: Nadir CD4=punto bajo de CD4. TARGA= tratamiento antirretroviral intensificado. TAR= tratamiento antirretroviral. CV= carga viral.

4. DISCUSIÓN

El principal objetivo de este estudio comparativo fue analizar las características demográficas y oncológicas de aquellos pacientes IC e ID con cáncer escamoso anal. En nuestro estudio encontramos que los pacientes ID eran más jóvenes, más fumadores, que hicieron más uso de drogas endovenosas y presentaron una categoría T inferior que los pacientes IC, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Según los resultados obtenidos, se confirmó que la edad de presentación al diagnóstico de CEA en los pacientes ID era más temprana. Al igual que en nuestro estudio, existen varios trabajos publicados en los que se ha encontrado que los pacientes ID y HIV positivos con CEA son más jóvenes, presentando una media de edad en este grupo de entre 40 años y 54 años^{3,15,23-25,27,28,31,32}, si bien hay otros trabajos donde no ha habido diferencia en la edad en el momento del diagnóstico^{14,22}.

La literatura actual recoge que la mayoría de los pacientes HIV positivos con CEA (60-100%) son hombres^{3,14,15,23,25,27,29,31}. En nuestro estudio se observó que el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo ID que en el IC (50% y 41,9% respectivamente) aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El no hallar diferencias con significación estadística puede deberse a que la mayor parte de los estudios publicados hasta el momento comparen pacientes HIV positivos con HIV negativos con CEA. En estos estudios la mayoría de los pacientes son hombres, probablemente debido a que un factor conocido para el desarrollo de CEA es la práctica homosexual y sobre todo lo es en pacientes HIV positivos. Por el contrario, nuestro estudio contiene un grupo de pacientes ID más heterogéneo, ya que no sólo se incluyen pacientes HIV positivos, sino que también se encuentran otro tipo de pacientes cuya etiología o fuente de inmunosupresión es diferente. Esto condiciona que los perfiles de dichos pacientes sean diferentes y por tanto en nuestro estudio no se encontrara una diferencia tan marcada en lo referente al sexo de los pacientes.

En cuanto al estadiaje clínico TNM y tamaño tumoral, se halló que entre ambos grupos de estudio no hubo diferencias en cuanto al estadio de CEA, sin embargo, los

pacientes ID tuvieron una forma de presentación al diagnóstico con un tamaño tumoral menor, es decir, con una clasificación T inferior a la de los IC. En los pacientes ID las categorías T más frecuentes fueron T1 y T2, mientras que en IC lo fueron T2 y T3. De manera similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio, estudios previos señalan que los pacientes HIV positivos presentaron categorías T inferiores en comparación con los pacientes HIV negativos, aunque no fueron diferencias estadísticamente significativas^{23,27}. Solo encontramos una serie de casos retrospectiva de 2013³¹ donde se observó que el tamaño tumoral en pacientes HIV positivos fue menor que en HIV negativos, de manera significativa. Varios autores señalan la categoría T2 como la más usual en el momento del diagnóstico, tanto en pacientes HIV positivos como en HIV negativos^{3,14,23,27}, mientras que en nuestro estudio solo los pacientes IC presentaron dicha característica. Hemos analizado diversos trabajos publicados donde se recogen los tumores por estadios en pacientes HIV positivos y negativos. Algunos apuntan que el estadio al diagnóstico de CEA es más temprano entre pacientes infectados por HIV, como un estudio de cohortes multicéntrico realizado por Christoph Oehler-Jänne et al²³, en el que el 70% de los pacientes HIV positivos tuvieron estadio I/II y el 70% de los HIV negativos estadio II/III, así como en otro estudio llevado a cabo por Elizabeth Y.Chiao et al²⁵, en el que los pacientes HIV positivos presentaron menos cáncer invasivo que los HIV negativos. Por el contrario, hay autores que vieron que los pacientes con HIV presentaban enfermedad más avanzada al diagnóstico^{12,28,30} o bien no encontraron diferencias^{3,14,15,24,27,29}. Los pacientes ID en nuestro estudio se presentaron al diagnóstico con un tamaño tumoral menor que los IC. Este hecho podría explicarse por el seguimiento realizado a estos pacientes, en concreto los HIV positivos, por el Servicio de Enfermedades Infecciosas. En dicho servicio realizan una estrecha vigilancia de enfermedades de transmisión sexual y resulta en un mayor control, a diferencia del resto de pacientes. Además, este hecho se ve potenciado por el continuo contacto entre este servicio del hospital y el departamento de cirugía colorrectal, haciendo que se detecten más precozmente los tumores anales en pacientes HIV positivos.

En lo que a factores de riesgo para el desarrollo del CEA se refiere, se sabe que el tabaco aumenta por ocho el riesgo de CEA³. En nuestro estudio se vio que el

porcentaje de fumadores en el grupo de ID (81,8%) fue mayor que en el de pacientes IC (56,5%), siendo este resultado similar al objetivado en otros estudios^{33,34} a diferencia de lo observado en otros trabajos revisados^{14,22}. Además, los pacientes ID hicieron un mayor uso de drogas endovenosas que los IC, llegando casi a la mitad de los ID (45,5%). Estudios anteriores^{11,35} analizaron la asociación entre el uso de drogas endovenosas y el CEA en pacientes HIV positivos, en los cuales vieron que hasta un 18% presentaron neoplasias intraepiteliales anales de alto grado (HSIL anal) e incluso un estudio reciente¹⁵, demostró que la incidencia de CEA era máxima en pacientes HIV-MSM consumidores de drogas vía parenteral. Los autores Christophe Piketty et al³⁵ analizaron las diferencias entre pacientes HIV-MSM y HIV positivos que consumían drogas endovenosas. Encontraron que los casos de CEA en el grupo HIV-MSM fueron mayores pero que el grupo de HIV positivos que consumían este tipo de drogas fueron más fumadores y presentaron mayor inmunosupresión, por lo que estas características podrían suponer que las drogas endovenosas fuesen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CEA. De la misma manera, en nuestro estudio, hemos observado que dentro del grupo de pacientes ID se presentaron más pacientes consumidores de drogas endovenosas.

Otro factor relacionado con el CEA es la patología CIN. La incidencia de cáncer anal en mujeres HIV positivas es un problema de Salud Pública cada vez mayor, las cuales presentan un riesgo de CEA 7.8 veces mayor que las mujeres de la población general³⁶. Esta asociación entre la patología CIN y el desarrollo de CEA parece demostrada por muchos estudios, dado que comparten la infección por HPV-16 como principal factor etiológico, y que presentarla en la zona anal o cervical es un factor de riesgo para la otra localización, dada la cercanía anatómica de ambas estructuras. En nuestro estudio se presentó más patología CIN en el grupo ID que en el IC, teniendo patología CIN asociada al CEA más de la mitad de las mujeres inmunodeprimidas. Estos hallazgos son similares a los recogidos en la literatura, demostrando que la infección por HPV es un factor compartido por el cáncer de cérvix y el cáncer anal y la inmunosupresión juega un papel importante en la historia natural de dicha infección³⁷. Este hecho nos hace pensar que las pacientes portadoras de CIN han de ser valoradas en Unidades de Coloproctología, y sobre todo aquellas ID, para la realización de un diagnóstico precoz de este tipo de lesiones.

La inmunodeficiencia por HIV también se ha relacionado con un aumento de riesgo de desarrollo de CEA. Una de las formas de controlar dicha inmunodepresión es la medida de ciertos parámetros como el número de células CD4 al diagnóstico de cáncer, al inicio del seguimiento, el punto más bajo de CD4 y el tiempo transcurrido con niveles de CD4 por debajo de 200 células por μL ³³. Por otro lado, el inicio de la terapia antirretroviral contra la infección por el HIV también juega un papel importante. Tras la instauración del tratamiento antirretroviral intensificado en 1996, la incidencia pasó de ser de 15 casos por cada 100 000 personas-año, a 103 casos por cada 100 000 personas-año en algunas poblaciones³⁸ debido al aumento en la esperanza de vida de estos pacientes. En estudios realizados con anterioridad se vieron que los niveles de CD4 y el tiempo transcurrido por debajo de 500 células CD4 por μL , en concreto menores de 200^{6,11,28,32,34}, la carga viral por encima de 100 000 copias/ml^{2,20,35}, los niveles bajos de nadir CD4 y el diagnóstico previo de SIDA^{10,12,26} son factores de riesgo asociados significativamente con la incidencia de CEA y se asocian a un aumento de la prevalencia de HPV de alto riesgo anal³⁹.

Cuando analizamos en nuestro estudio las características clínicas y el manejo de los pacientes HIV positivos tanto en el grupo de IC como en el de ID, no apreciamos diferencias estadísticamente significativas.

Entre nuestros pacientes IC, los niveles de nadir CD4 fueron más elevados (181 células por μL frente a 114), pero la media de los niveles de CD4 en el momento del diagnóstico de CEA fue superior en los pacientes ID que en los IC. Bertisch et al³³ realizaron un estudio de casos y controles anidado en una cohorte Suiza de pacientes HIV positivos. Estos autores examinaron a 59 pacientes con CEA y los compararon con 295 pacientes HIV positivos sin cáncer anal. Vieron que los nadir CD4 y los niveles de CD4 al diagnóstico tumoral eran inferiores en la cohorte con CEA, estableciendo asociación entre estos parámetros y el riesgo de CEA. Sin embargo, otros estudios observaron que los niveles de CD4 previos al tratamiento no predecían el riesgo de recurrencia⁴⁰ ni se asociaron con una peor supervivencia; mientras que cada descenso de 100 células por mm^3 de estos niveles posteriores al tratamiento se asoció con un aumento del 54% de riesgo de recurrencia, postulando que los niveles de CD4 posteriores al tratamiento resultan mejores predictores²⁷. Se ha publicado recientemente²² un análisis del ratio CD4/CD8 como predictor de riesgo de displasia

de alto grado anal y de CEA en pacientes HIV positivos. Dicho estudio concluyó que tanto los niveles altos de nadir del ratio CD4/CD8 y de CD4 como los niveles elevados de CD4/CD8 y de CD4 al diagnóstico, se relacionaron con una disminución de casos de enfermedad avanzada. De la misma manera, concluyeron diciendo que los niveles aislados de CD4 se asociaban más con el riesgo de CEA cuando dichas mediciones eran realizadas 6-7 años antes del diagnóstico, hecho que pone de manifiesto la importancia y necesidad de un seguimiento riguroso en los pacientes HIV positivos para evitar futuros casos de CEA. Un trabajo estadounidense publicado en *Clinical Infectious Diseases* en 2019, señaló que los niveles de nadir CD4 entre 8,5 años y 6 meses antes del diagnóstico y el tiempo transcurrido con niveles de CD4 por debajo de 200 células por μL entre 8,5 y 4,5 años antes del diagnóstico eran los predictores más robustos de riesgo de CEA⁴¹.

En cuanto al tratamiento antirretroviral, hay estudios que afirman que la instauración de TAR temprana, disminuye la progresión de una infección por HPV de alto riesgo a HSIL y posteriormente a cáncer anal^{10,39}. Por ello cuando realizamos el estudio pudimos pensar que los pacientes ID, los cuales tuvieron menor proporción de tiempo con TAR y menos porcentaje de pacientes con TARGA, desarrollarían CEA más tempranamente, por el déficit en la inmunidad y su efecto en la patogénesis del CEA. A pesar de ello, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HIV hasta el desarrollo de CEA fue más largo en pacientes ID. Con estos datos no podemos sacar conclusiones, probablemente ya que nuestro tamaño muestral de pacientes HIV positivos no es lo suficientemente grande para poder hallar diferencias estadísticamente significativas.

Una de las principales ventajas de este estudio es que se trata de un estudio multicéntrico en el que aunque el número de pacientes inmunodeprimidos es pequeño, tiene una cohorte relativamente grande de pacientes con CEA, en comparación con otros estudios similares donde el tamaño muestral suele ser más bajo. Otro punto positivo es el fuerte seguimiento realizado a los pacientes que se incluyeron en el estudio, así como la estrecha relación y coordinación entre el Servicio de Coloproctología con el de Enfermedades Infecciosas de los hospitales de los cuales se recogió la información de los pacientes, facilitando obtener mayor número de datos.

La principal limitación de nuestro estudio fue la realización de un diseño retrospectivo que facilita la historia clínica incompleta de los pacientes estudiados. La comparación entre pacientes IC e ID fue nuestro principal objetivo, pero hemos tenido dificultades a la hora de revisar la literatura existente ya que la amplia mayoría de los estudios no hacen esta distinción, sino que dividen a los pacientes en HIV positivos y negativos, teniendo que extrapolar los resultados de dichos estudios a nuestros resultados, por lo que sería novedoso realizar otro estudio similar al nuestro, analizando las mismas variables primero entre IC e ID y después entre HIV positivos y negativos.

Otro de los puntos débiles de este estudio es la ausencia de determinación de infección por HPV. Este dato no fue recogido en este estudio y habría sido interesante hacerlo, ya que es el principal factor de riesgo y etiológico para el desarrollo de CEA. Además de la infección del HPV, creemos que otra limitación fue la falta de datos importantes como la orientación sexual de los pacientes, ya que HIV-MSM es el grupo de riesgo predominante, la infección por HBV que fue medida en varios estudios donde resultó aumentar la incidencia de CEA^{26,34}, las ITS, como *Chlamydia trachomatis*⁴², y causas de irritación o inflamación crónica del ano y zona perianal, como la radioterapia pélvica o la enfermedad de Crohn, que constituyen factores de riesgo conocidos para CEA⁴³.

Con el objetivo de clasificar a los pacientes por factores o grupos de riesgo para CEA, hemos identificado aquellos que pudieran verse beneficiados del serotipado de HPV^{6,10,35,43}, examen de tacto rectal regular^{6,31,44,45} y/o de la vacuna del HPV^{2,11,12,28,44,46,47}, cuya utilidad y necesidad es abordada y discutida en numerosos trabajos publicados.

5. CONCLUSIONES

En nuestro estudio los pacientes ID con CEA, fueron más jóvenes, más fumadores, más consumidores de drogas endovenosas, y presentaron una categoría T inferior en el TNM, presentando tumores de menor tamaño al diagnóstico tumoral. En cambio, no hubo diferencias significativas en el manejo clínico entre los pacientes HIV positivos IC e ID. Para disminuir el riesgo a largo plazo de CEA, creemos que es importante realizar una adecuada prevención primaria y secundaria del mismo, mediante exámenes anales de rutina en grupos de alto riesgo, dejar de fumar, así como analizar parámetros predictivos de ID como el ratio CD4/CD8 y los niveles de CD4 de manera continuada durante años ya que los niveles de CD4 aislados parecen ser un marcador insuficiente del estado inmunológico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):486-92.
2. Wang CJ ching J, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* W.B. Saunders; ene 1, 2017 p. 17-31.
3. Dwyer EM, Asif M, Ippolito T, Gillespie M. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(10):1496-502.
4. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: The Surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-8.
5. Melbye M, Coté TR, Biggar RJ, Kessler L, Gail M, AIDS:Cancer Working Group. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet*. 1994;343(8898):636-9.
6. Davis KG, Orangio GR. Basic science, epidemiology, and screening for anal intraepithelial neoplasia and its relationship to anal squamous cell cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(6):368-78.
7. Tinmouth J, Peeva V, Amare H, Blitz S, Raboud J, Sano M, et al. Progression From Perianal High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia to Anal Cancer in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Dis Colon Rectum*. 1 de septiembre de 2016;59(9):836-42.
8. SEER. Anal Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. *Cancer Stat Facts*. 2018 [citado 5 de abril de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
9. Benson AB, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S,

et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Anal Carcinoma Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2021.

10. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: Results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2012;30(35):4360-6.
11. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1026-34.
12. Martellotta F, Fiorica F, Malorgio A, Stefanelli A, Berretta M, Di Francia R, et al. Anal cancer in HIV-positive patients: state of the art. *World Cancer Res J*. 2016;3(3):1-9.
13. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Maso LD, 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*. 16 de marzo de 2005;97(6):425-32.
14. Bingmer K, Ofshteyn A, Dietz DW, Stein SL, Steinhagen E. Outcomes in immunosuppressed anal cancer patients. *Am J Surg*. 1 de enero de 2020;219(1):88-92.
15. Ortiz-Ortiz KJ, Ramos-Cartagena JM, Deshmukh AA, Torres-Cintrón CR, Colón-López V, Ortiz AP. Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence, Mortality, and Survival Among the General Population and Persons Living With HIV in Puerto Rico, 2000-2016. *JCO Glob Oncol*. enero de 2021;7(7):133-43.
16. Pricolo VE, Viani KL, Bonvini M, Abelli CF, McDuffie TJ. Challenges in management of squamous cell carcinoma of the anus in New England and across the United States. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 1 de julio de

2018;41(7):662-6.

17. Liu Y, Sigel KM, Westra W, Gitman MR, Zheng W, Gaisa MM. HIV-Infected patients with anal cancer precursors: Clinicopathological characteristics and human papillomavirus subtype distribution. *Dis Colon Rectum*. 1 de julio de 2020;63(7):890-6.
18. Gami B, Kubba F, Ziprin P. Human Papilloma Virus and Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Clin Med Insights Oncol*. 17 de enero de 2014;8:CMO.S13241.
19. Mathieu N, Aparicio T, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Comparison of squamous cell carcinoma of the canal anal (SCCA) prognosis in patients infected or not by human immunodeficiency virus (HIV). *J Clin Oncol*. 20 de junio de 2007;25(18_suppl):4632-4632.
20. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1152-9.
21. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
22. Geltzeiler CB, Xu Y, Carchman E, Ghouse Y, Beczkiewicz J, Son J, et al. CD4/CD8 Ratio as a Novel Marker for Increased Risk of High-Grade Anal Dysplasia and Anal Cancer in HIV+ Patients: A Retrospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(12):1585-92.
23. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, 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(15):2550-7.
24. Grandhi J, Philip PA, Washington T, Shields AF, Vaishampayan U, Heilburn

- LK, et al. A retrospective review of anal squamous cell carcinoma in HIV positive and HIV negative patients. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2006;24(18_suppl):4153-4153.
25. 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(3):474-9.
 26. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte ADA, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 2010;116(22):5306-15.
 27. Susko M, Wang CJ, Lazar AA, Kim S, Laffan A, Feng M, et al. Factors Impacting Differential Outcomes in the Definitive Radiation Treatment of Anal Cancer Between HIV-Positive and HIV-Negative Patients . *Oncologist.* septiembre de 2020;25(9):772-9.
 28. Dhir AA, Sawant S, Daddi A, Engineer R, Deodhar K. Anal cancer in HIV infected patients. *Int J Antimicrob Agents.* junio de 2013;42:S127.
 29. Wieghard N, Hart KD, Kelley K, Lu KC, Herzig DO, Mitin T, et al. HIV positivity and anal cancer outcomes: A single-center experience. *Am J Surg.* 1 de mayo de 2016;211(5):886-93.
 30. Berretta M, Martellotta F, Di Francia R, Spina M, Vaccher E, Balestreri L, et al. Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: The Italian cooperative group on AIDS and tumors activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(19):3619-34.
 31. Read TRHH, Huson KL, Millar JL, Haydon A, Porter IWTT, Grulich AE, et al. Size of anal squamous cell carcinomas at diagnosis: A retrospective case series. *Int J STD AIDS.* 15 de noviembre de 2013;24(11):879-82.
 32. Thrift AP, Chiao EY. Are Non-HIV Malignancies Increased in the HIV-

- Infected Population? *Curr Infect Dis Rep.* 26 de mayo de 2018;20(8):22.
33. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schöni-Affolter F, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013;178(6):877-84.
 34. Aldersley J, Lorenz DR, Misra V, Uno H, Gabuzda D. Increased risk of anal squamous cell carcinoma in HIV-positive men with prior hepatitis B virus infection. *Aids.* 2019;33(1):145-52.
 35. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Anal Cancer Precursors among HIV-Infected Persons in the Absence of Anal Intercourse. *Ann Intern Med.* 2003;138(6).
 36. Wells JS, Flowers L, Paul S, Nguyen ML, Sharma A, Holstad M. Knowledge of Anal Cancer, Anal Cancer Screening, and HPV in HIV-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *J Cancer Educ.* 2020;35(3):606-15.
 37. Stier EA, Lensing SY, Darragh TM, Deshmukh AA, Einstein MH, Palefsky JM, et al. Prevalence of and risk factors for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in women living with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1701-7.
 38. Jin F, Poynten IM, Grulich AE. HIV treatment and anal cancer: emerging clarity. *Lancet HIV.* 2020;7(4):e220-1.
 39. Kelly H, Chikandiwa A, Alemany Vilches L, Palefsky JM, de Sanjose S, Mayaud P. Association of antiretroviral therapy with anal high-risk human papillomavirus, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 1 de abril de 2020;7(4):e262-78.
 40. Bryant AK, Mudgway R, Huynh-Le MP, Simpson DR, Mell LK, Gupta S, et al. Effect of CD4 Count on Treatment Toxicity and Tumor Recurrence in

Human Immunodeficiency Virus–Positive Patients With Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2018;100(2):478-85.

41. Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, Leyden W, Neugebauer RS, Althoff KN, et al. Association of Immunosuppression and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia with Anal Cancer Risk in Persons Living with HIV in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 3 de marzo de 2020;70(6):1176-85.
42. Masiá M, Fernández-González M, García JA, Padilla S, García-Payá E, Gutiérrez A, et al. Infection with chlamydia trachomatis increases the risk of high-grade anal intraepithelial neoplasia in people living with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 6 de mayo de 2020;70(10):2161-7.
43. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):755-74.
44. Ong JJ, Fairley CK, Carroll S, Walker S, Chen M, Read T, et al. Cost-effectiveness of screening for anal cancer using regular digital ano-rectal examinations in men who have sex with men living with HIV. *Journal of the International AIDS Society International AIDS Society*; mar 1, 2016.
45. Ong JJ, Walker S, Grulich A, Hoy J, Read TRRH, Bradshaw C, et al. Incorporating digital anorectal examinations for anal cancer screening into routine HIV care for men who have sex with men living with HIV: a prospective cohort study. *J Int AIDS Soc*. 1 de diciembre de 2018;21(12):e25192.
46. Piyathilake CJ, Badiga S, Kumar R, Crowley MR, Burkholder GA, Raper JL. A rigorous exploration of anal HPV genotypes using a next-generation sequencing (NGS) approach in HIV-infected men who have sex with men at risk for developing anal cancer. *Cancer Med*. 2020;9(2):807-15.

47. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: Different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):776-85.