AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DE PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO CANAL ANAL COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV: UMA SÉRIE RETROSPECTIVA COMPARATIVA MULTICÊNTRICA

MARCOS PEDRO GUEDES CAMANDAROBA

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção de Título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann
Co-Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes Mello

São Paulo
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

C172 Camandaroba, Marcos Pedro Guedes

Avaliação epidemiológica e clínica de pacientes portadores de carcinoma epidermóide do canal anal com e sem infecção pelo HIV: uma série retrospectiva comparativa multicêntrica / Marcos Pedro Guedes Camandaroba - São Paulo, 2020.

17p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Descritores. 1. Neoplasias do Ânus/Anus Neoplasms. 2. Carcinoma de Células Escamosas/Carcinoma, Squamous Cell. 3. Quimiorradioterapia/Chemoradiotherapy 4. HIV/HIV. 5. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

RESUMO

Camandaroba MPG. **Avaliação epidemiológica e clínica de pacientes portadores de carcinoma epidermóide do canal anal com e sem infecção pelo HIV: uma série retrospectiva comparativa multicêntrica**. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: O tratamento padrão para o carcinoma espinocelular do canal anal (CECA) localizado é a quimiorradioterapia definitiva (QRT). Uma metanálise de estudos publicados conduzidos pelo nosso grupo mostrou taxas significativamente mais baixas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em três anos entre os pacientes HIV positivos. Nosso objetivo foi comparar o resultado dos tratamentos entre os grupos de pacientes HIV positivos e HIV negativos. **Materiais e Métodos**: É um estudo de coorte comparativa multicêntrica retrospectiva de pacientes com diagnóstico histológico de CECA localizado que receberam QRT definitiva. As características e os resultados dos pacientes foram comparados de acordo com o status do HIV. Os objetivos primários do estudo foram tempo para obtenção da resposta completa (RC) e SLD. Os objetivos secundários foram as taxas de RC aos 6 meses e após 6 meses, taxas de RC entre os regimes ACT-II (cisplatina mais 5-FU) e Nigro (mitomicina mais 5-FU), de acordo com o status HIV, eventos adversos G3/G4, padrões de recaída, cirurgia de resgate e taxas de colostomia. **Resultados:** De junho de 2001 a setembro de 2018, foram incluídos 185 pacientes: 43 (30,2%) eram HIV positivos e 142 (69,8%) eram HIV negativos. As taxas gerais de RC foram de 67,4% e 91,5% para pacientes HIV positivos e negativos, respectivamente ($p < 0,001$). O acompanhamento médio foi de 47,8 meses e o tempo médio para atingir a RC foi de 7,8 meses (intervalo de confiança de 95% [IC]: 5,7 - 10,5), para os pacientes HIV positivo versus 4,89 meses (IC de 95%: 4,54 - 5,25), para os pacientes HIV negativo ($p < 0,001$). Os tempos médios de SLD foram 79,7 meses (IC 95%: 56,8 - 102,6) e 127,9 meses (IC 95%: 112,6 - 143,2), para pacientes HIV positivos e negativos, respectivamente ($p = 0,02$). Houve uma tendência para maior toxicidade G3/G4 no grupo HIV positivo. **Conclusões**: Pacientes com HIV positivo demoram mais tempo para atingir a RC e apresentam pior SLD em comparação aos pacientes HIV negativo. Esses achados têm implicações clínicas, pois esperar mais tempo para definir uma resposta completa entre os pacientes HIV positivo podem evitar amputações anorretais desnecessárias.

Descritores: Neoplasias do Ânus. Carcinoma de Células Escamosas. Quimiorradioterapia. HIV. Estudos Retrospectivos

ABSTRACT

Camandaroba MPG. **[Epidemiological and clinical evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal with and without HIV infection: a multicenter comparative retrospective series].** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Background: The standard treatment for localized squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA) is definitive chemoradiotherapy (ChRT). A meta-analysis of published studies conducted by our group showed significantly lower rates of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) at three years among HIV-positive patients. We aimed to compare detailed treatment outcomes between the group of HIV-positive and negative patients. **Methods:** Retrospective multicenter comparative cohort of consecutive patients with histological diagnosis of localized SCCA who received definitive ChRT. Patients' characteristics and outcomes were compared according to HIV status. The primary endpoints were time to achieve complete response (CR) and DFS time. **Results:** From Jun/2001 to Sep/2018, 185 patients were included: 43 (30.2%) were HIV-positive and 142 (69.8%) were HIV-negative. The overall CR rates were 67.4% and 91.5% for HIV-positive and negative patients, respectively ($p < 0.001$). The median follow-up was 47.8 months and the median time to achieve CR was 7.8 months (95% Confidence Interval [CI]: 5.7 - 10.5) for HIV-positive vs 4.89 months (95% CI: 4.54 - 5.25) for HIV-negative ($p < 0.001$). The median DFS times were 79.7 months (95% CI: 56.8 - 102.6) and 127.9 months (95% CI: 112.6 - 143.2) for HIV-positive and HIV-negative patients, respectively ($p = 0.02$). There was a trend toward greater G3/G4 toxicity in the HIV-positive group. **Conclusions:** Patients with HIV-positive take longer to achieve CR and present worse DFS. These findings have clinical implications because waiting longer to define CR among these patients may prevent unnecessary anorectal amputations.

Keywords: Anus Neoplasms. Carcinoma, Squamous Cell. Chemoradiotherapy. HIV. Retrospective Studies.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 Resposta completa entre pacientes com cancer anal HIV-positivo e HIV-negativo 6

Figura 2 Tempo para alcançar a resposta completa (TRC), entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo, mensurado em meses 7

Figura 3 SLD em meses entre pacientes HIV-positivo vs HIV-negativo 7

Figura 4 Resposta completa e tipo de quimioterapia 8

Tabela 1 Características iniciais entre pacientes com cancer anal HIV-positivo e HIV-negativo 4

Tabela 2 Regressão de Cox para tempo de alcançar a resposta completa em pacientes com cancer anal 8

Tabela 3 Regressão de COX para SLD em pacientes com cancer anal 9

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-FU	5- Fluorouracil Infusional
ACT-II	Cisplatina + 5-FU
AJCC	American Joint Commitee on Cancer (Estadiamento de acordo com o Comitê Americano 8ª edição)
CCA	Carcinoma Espinocelular do Canal Anal
CDDP	Cisplatina
CID	Classificação Internacional de Doenças
CTCAE	Critérios de Terminologia de Eventos Adversos Comuns versão 4.0
ECOG	Escala de Performance
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HR	Razão de Risco
IC	Intervalo de confiança de 95%
IGRT	Radioterapia por Imagem Guiada
IMC	Índice de massa corporal
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
Masc	Masculino
MMC	Mitomicina
Nigro	Mitomicina + 5-FU
QRT	Quimiorradioterapia Definitiva
RC	Resposta Completa
RR	Risco Relativo
SG	Sobrevida Global
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SLD	Sobrevida Livre de Doença
TARV	Terapia Antirretroviral
TRC	Tempo para alcançar a resposta completa
Var	Variação
VS	Versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **1**

2 MATERIAIS E MÉTODOS **2**

3 RESULTADOS **4**

4 DISCUSSÃO **10**

5 CONCLUSÃO **13**

6 REFERENCIAS **14**

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

Considerado um câncer raro, o carcinoma espinocelular do canal anal (CCA) representa 2,7% de todas as neoplasias digestivas [1-2], com uma estimativa global de 27.000 novos casos a cada ano [3]. Nos Estados Unidos houve 8.580 novos casos de CCA em 2018 [4], enquanto sua incidência vem aumentando 4% a cada ano [1]. Esse aumento provavelmente é resultado da alta prevalência de infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), que é conhecido por aumentar o risco de CCA em até 10 vezes, e a infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [2,5]. Embora a introdução da terapia antirretroviral (TARV), tenha levado a um declínio de doenças malignas, como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin, esse fenômeno não ocorreu no CCA [6-7]. Em vez disso, as taxas de incidência de CCA entre homens infectados pelo HIV que fazem sexo com outros homens (HSH), são duas vezes maiores nos HSH e que são HIV negativos (70-100 por 100.000 versus 35 por 100.000)[7].

A quimiorradioterapia definitiva (QRT) com fluorouracil infusional (5-FU) e mitomicina (MMC) ou cisplatina (CDDP) é o tratamento padrão para o CCA localizado [8-9]. No entanto, os pacientes infectados pelo HIV foram excluídos dos principais estudos fase III, o que comprometeu a validação externa das estratégias de tratamento nestes pacientes [10-11]. Realizamos uma revisão sistemática e metanálise de estudos retrospectivos que mostraram maiores taxas de toxicidade dermatológica e hematológica e menores taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em 3 anos entre os pacientes HIV positivos tratados com QRT para CCA localizado quando comparado a indivíduos HIV negativos [12]. Como a maioria dos estudos incluídos nesta análise apresentavam uma amostra diminuta e unicêntrico, como também incluíram pacientes antes da era TARV, foi evidenciado uma falta de informações sobre o tempo de seguimento (o que é importante para avaliar adequadamente as taxas de cura). Deste modo, especulamos como seriam os resultados dos pacientes HIV positivo com CCA em tratamento com terapias mais recentes, como o regime do ACT-II (cisplatina), [13] e com um acompanhamento mais detalhado.

O objetivo deste estudo foi comparar os resultados do tratamento entre pacientes com CCA HIV positivo e HIV negativo tratados na era TARV com tempo de acompanhamento suficiente para avaliar e analisar as taxas de cura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico e comparativo de pacientes elegíveis atendidos no A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo, Brasil) e no Hospital Bonorino Udaondo (Buenos Aires, Argentina), dois grandes centros oncológico da América Latina.

Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 18 anos de idade, com diagnóstico histológico confirmado de CCA e que tinham recebido QRT definitiva para doença localizada. Foram excluídos pacientes com adenocarcinoma anal, carcinoma espinocelular in situ, displasia, carcinoma de margem anal sem envolvimento do canal anal, dados incompletos (se não foram relatados dados sobre quimioterapia e radioterapia), ou tratamento apenas com quimioterapia. Os pacientes foram selecionados no banco de dado dos hospitais de junho de 2001 a setembro de 2018 usando a codificação "C21" da Classificação Internacional de Doenças (CID). Para cada paciente com HIV foram incluídos três pacientes HIV negativos consecutivos, na proporção de 1:3. Foi realizado inicialmente a coleta dos pacientes HIV positivo, seguido da coleta dos pacientes HIV negativo.

A definição de infecção pelo HIV foi a positividade sorológica com ou sem o diagnóstico clínico da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Não foram realizados testes para confirmação do HIV nos pacientes, apenas dados coletados em prontuários médicos, pois isso faz parte da avaliação inicial do CCA e realizada nas instituições participantes.

Os dados clínicos coletados foram: idade ao diagnóstico, sexo, índice de massa corporal (IMC) / peso pré-tratamento, estadiamento de acordo o comitê americano (American Joint Commitee on Cancer-AJCC) 8ª edição, status do HIV, escala de performance (ECOG), uso de terapia antirretroviral, Contagem de CD4 em pacientes HIV positivos, tipo de regime quimioterápico, tipo de radioterapia, cirurgia de resgate, colostomia e padrões de recidiva. As toxicidades (hematológicas, dermatológicas e gastrointestinais) foram classificadas usando os Critérios de Terminologia de Eventos Adversos Comuns (CTCAE) versão 4.0, com foco nos eventos G3/G4.

Os objetivos principais do estudo foram avaliar o tempo para obter a resposta completa (RC) de acordo com o status do HIV e a avaliar o tempo de SLD em ambos os grupos HIV positivo e negativo.

A resposta completa foi definida como o desaparecimento clínico (no exame anal), e radiológico da doença por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da pelve mais biópsia negativa de lesões suspeitas, que com acompanhamento mais longo confirmaram ser negativas (incluindo pacientes submetidos a amputação anal). O tempo para atingir a RC foi calculado desde o primeiro dia da QRT até a confirmação da RC. A SLD foi definida desde o primeiro dia da QRT até a recorrência clínica ou radiológica da doença ou morte por qualquer causa.

Os objetivos secundários do estudo foram avaliar as taxas de RC aos 6 meses e após 6 meses, as taxas de RC entre os regimes ACT-II (cisplatina mais 5-FU) e Nigro (mitomicina mais 5-FU), de acordo com o status HIV, eventos adversos G3/G4 com base nos critérios do CTCAE 4.0, padrões de recaída, cirurgia de resgate (não necessariamente amputação com colostomia, ex.: linfadenectomia), e taxas de colostomia.

A estatística descritiva foi utilizada para resumir as características dos pacientes com frequências absolutas e relativas e respectivas medidas de dispersão. As diferenças entre variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney U-test. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. O tempo para SLD e o tempo para atingir a RC foram analisados pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças nos resultados de sobrevida foram avaliadas pelo teste de Log-Rank. O tempo de seguimento foi calculado pelo método de Kaplan-Meier inverso. Modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado foram criados para ajustar os efeitos das variáveis independentes nos objetivos primários de tempo para SLD e tempo para atingir a RC. As variáveis independentes utilizadas foram sexo, estágio clínico, status do HIV e tipo do regime quimioterápico. A análise estatística foi realizada usando o SPSS 22. Valores de p bicaudais $<0,05$ foram considerados significativos; no modelo univariado foi incorporado ao modelo multivariado se o valor de $p <0,2$.

O estudo foi conduzido de acordo com o protocolo da Conferência Internacional sobre Diretrizes de Boas Práticas Clínicas e Harmonização e pelas leis locais aplicáveis e requisitos regulatórios. O protocolo foi aprovado pelo Centro Internacional de Pesquisa (CIPE), do A.C.Camargo Cancer Center.

3 RESULTADOS

De junho de 2001 a setembro de 2018, foram identificados 62 pacientes infectados pelo HIV (destes foram excluídos: nove pacientes com dados incompletos, seis pacientes que receberam quimioterapia exclusiva e quatro pacientes com adenocarcinoma de reto), dos quais 43 foram incluídos; para o grupo HIV negativo, 228 pacientes foram identificados (destes foram excluídos: 46 pacientes com dados incompletos, 12 pacientes que receberam quimioterapia exclusiva, 12 pacientes com carcinoma espinocelular in situ e 16 pacientes com adenocarcinoma de reto), e 142 foram selecionados com uma amostra total de 185 pacientes com CCA. A Tabela 1 resume as características da população.

Tabela 1 - Características iniciais entre pacientes com cancer anal HIV-positivo e HIV-negativo.

Características	HIV-positivo	HIV-negativo	Valor *P*
Pacientes	**43 (30.2%)**	**142 (69.8)**	
Median Age	**53a (var 32 - 71)**	**61a (var 33 – 88)**	**< 0.001**
Masculino	**28 (65.1%)**	**27 (19%)**	**< 0.001**
Feminino	**15 (34.9%)**	**115 (81%)**	
ECOG 0/1	**41 (95.3%)**	**137 (96.4%)**	**0.73**
ECOG 3/4	**2 (4.7%)**	**5 (3.6%)**	
Peso mediando e IMC (Kg/m^2)	**66Kg (var 49-97)**	**67Kg (var 37-108)**	**0.78**
	25Kg (var 17.5-40)	**24,6 (var 16-38.7)**	
Estágio Clínico I/II	**16 (37.2%)**	**72 (52.8%)**	**0.24**
Estágio Clínico III	**27 (62.8%)**	**70 (49.2%)**	
Mediana CD4	**352 cell/mm3 (var 185- 1120)**		
Radioterapia			**0.16**
2d	**0**	**4 (2.8%)**	
3d	**23 (53.4%)**	**63 (44.4%)**	
IMRT	**20 (46.6%**	**75 (52.8%**	
Quimioterapia			**0.32**
MMC + 5-FU	**23 (53.5%)**	**82 (57.7%)**	
CDDP + 5-FU	**12 (27.9%)**	**40 (28.2%)**	
Others	**8 (18.6%)**	**20 (14.1%)**	

Cont/Tabela 1

Características	HIV-positivo	HIV-negativo	Valor P
Toxicidade G3/4*	**12 (40%)**	**38 (26.7%)**	**0.071**
Colostomia	**12 (27.9%)**	**23 (16.2%)**	**0.19**
Cirurgia de resgate	**10 (23.3%)**	**22 (15%)**	**0.31**
Recorrência	**17 (39.5%)**	**37 (26%)**	**0.072**
Local	**10 (58.8%)**	**19 (51.3%)**	
Distância	**4 (23.5%)**	**8 (21.6%)**	
Local/Distância	**3 (17.7%)**	**10 (26.8%)**	

*13 pacientes HIV-positivo não tiveram dados de toxicidade e foram removidos da análise.

Legendas: Var: (variação), ECOG (escala de performance) IMC (índice de massa corpórea) IMRT (radioterapia de intensidade modulada), IGRT (radioterapia por imagem guiada), MMC (mitomicina), CDDP (cisplatina), 5-FU (fluorouracil).

Os pacientes HIV positivos eram mais jovens, com idade média de 53 anos versus (vs), 61 anos no grupo HIV negativo (p <0,001), e 65,1% dos HIV eram do sexo masculino (N = 28; p <0,001). O estágio clínico III foi numericamente mais comum entre os pacientes com infecção pelo HIV (N = 27, 62,8%) vs sem infecção pelo HIV (N = 70, 49,2% - p =0,24). Todos os pacientes HIV positivos estavam em uso de TARV no momento do diagnóstico e sua contagem média de CD4 era de 352 células/mm3 (variação de 185 - 1120); 14 destes pacientes (32,5%) tiveram o diagnóstico de AIDS.

A proporção de pacientes que receberam ACT-II ou Nigro foi semelhante entre os dois grupos. Regimes de tratamento como agente único 5-FU ou capecitabina, ou a combinação de capecitabina mais cisplatina foram usados com menos frequência e foram considerados como um grupo único (Outros).

A taxa global de RC foi inferior entre os pacientes HIV positivos quando comparada com os pacientes HIV negativos (67,4% vs 91,5% - p <0,001), com a maioria das RC sendo alcançada após 6 meses entre os pacientes infectados pelo HIV. Os pacientes que obtiveram RC nos primeiros 6 meses após a conclusão da QRT eram 12 (41,3%), pacientes HIV positivos vs 117 (90%), pacientes HIV negativos, enquanto após 6 meses os números eram 17 (58,7%), para o HIV positivos vs 13 (10%), para os indivíduos HIV negativos (p <0,001), (Figura 1). Os pacientes HIV positivos apresentaram um tempo maior para atingir a RC com mediana de 7,8 meses (intervalo de confiança de 95% [IC]: 5,7 - 10,5), vs 4,9 meses (IC 95%: 4,54 - 5,25), para os pacientes HIV negativos (p <0,001), (Figura 2).

Enquanto as taxas globais de RC foram semelhantes entre os grupos de acordo com o regime de quimioterapia (p =0,71), os pacientes HIV positivos apresentaram taxas de RC numericamente inferiores com os dois regimes: 50% vs 93% para o ACT-II (p =0,39), e 68 % vs 92% para Nigro (p =0,89; Figura 3), quando comparado com os pacientes HIV negativos.

Com um acompanhamento médio de 47,8 meses (IC 95%: 36,6 - 59,3), a SLD mediana foi de 79,7 meses entre os pacientes HIV positivos (IC 95%: 56,8 - 102,6), e 127,9 meses (IC95%: 112,6 - 143,2), entre os pacientes HIV negativos (p =0,02), (Figura 4). As taxas de SLD em três anos foram de 58% vs 74%, favorecendo os pacientes HIV negativos.

Pacientes com infecção pelo HIV apresentaram mais progressão da doença após o tratamento inicial, com 17 (39,5%), apresentando progressão local e/ou a distância quando comparados com 37 (26%), dos pacientes HIV negativos (p =0,07).

Na regressão univariada de Cox, o estágio clínico III e a infecção pelo HIV foram associados a um maior tempo para atingir a RC. Na análise multivariada, o status do HIV tendeu a uma RC mais tardia (Razão de Risco [HR]: 1,96 {IC95%: 0,94 - 4,10} p =0,072) (Tabela 2). O estágio clínico III e a infecção pelo HIV também foram associados ao menor tempo de SLD nas análises univariada. Na análise ajustada, (Tabela 3) estágio clínico III (HR: 2,15 [IC 95%: 1,23 - 3,76] p =0,007), e infecção pelo HIV (HR: 1,82 [IC95%: 1,04 - 3,19] p =0,03), permaneceram estatisticamente significativo para uma SLD inferior.

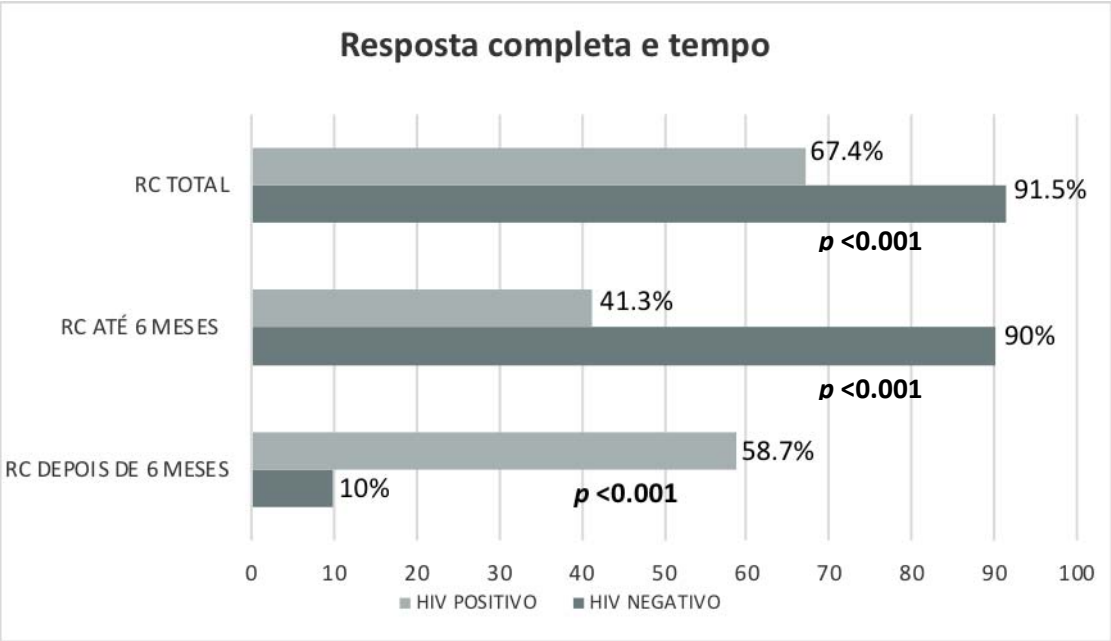

Figura 1 - Resposta completa entre pacientes com cancer anal HIV-positivo e HIV-negativo.

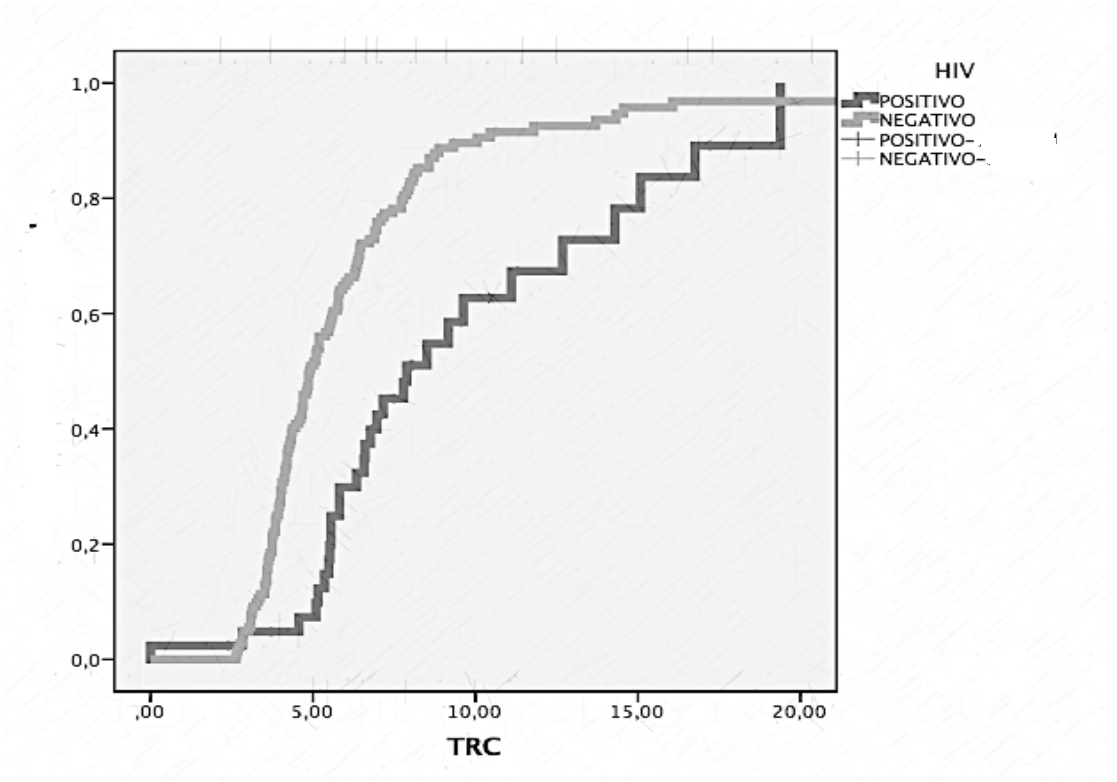

Figura 2 - Tempo para alcançar a resposta completa (TRC), entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo, mensurado em meses.

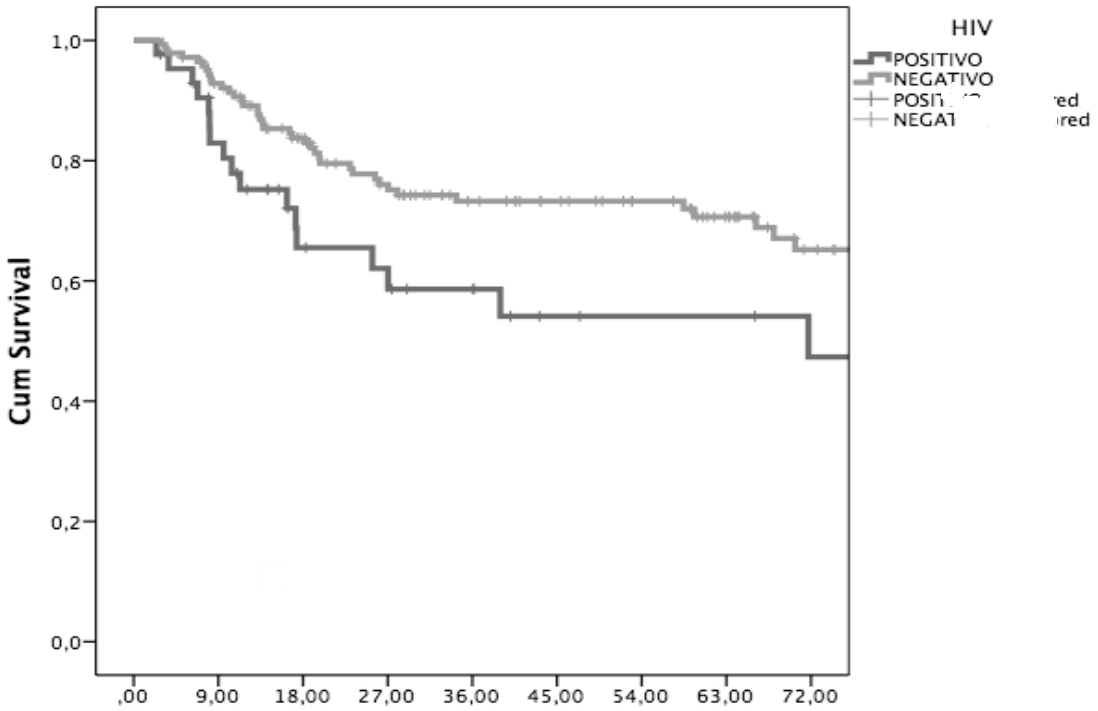

Figura 3 - SLD em meses entre pacientes HIV-positivo vs HIV-negativo.

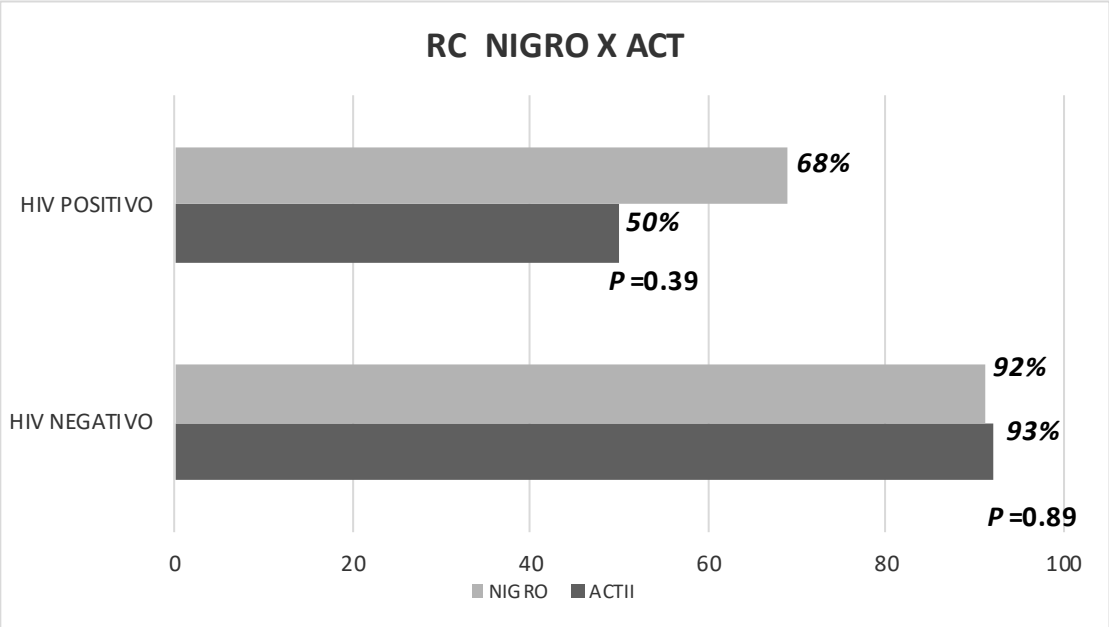

Figura 4 - Resposta completa e tipo de quimioterapia.

Tabela 2 - Regressão de Cox para tempo de alcançar a resposta completa em pacientes com cancer anal.

COX para alcançar RC	**Univariada**	***P* Valor**	**Multivariada**	***P* Valor**
Gênero	Feminino 1 Masculino 1.01 (95% IC: 0.48 – 2.05)	**0.99**		
Estágio Clínico	Estágio I/II 1 Estágio III 2.21 (95% IC: 0.90 – 5.41)	**0.083**	Estágio I/II 1 Estágio III 2.04 (95% IC: 0.83 – .04)	**0.12**
HIV	Negativo 1 Positivo 2.10 (95% IC: 1.01 – 4.39)	**0.042**	Negativo 1 Positivo 1.96 (95% IC: 0.94 – 4.10)	**0.072**
Tipos de Quimioterapia	MMC/5FU 1 CDDP/5FU 1.09 (95% IC: 0.72 – 1.64) Outros. 1.16 (95% IC: 0.69 – 1.78)	**0.49**		

Legendas: MMC: (mitomicina), CDDP: (cisplatina), 5-FU: (fluorouracil).

Tabela 3 - Regressão de COX para SLD em pacientes com cancer anal**.**

COX para SLD	**Univariada**	***P* Valor**	**Multivariada**	***P* Valor**
Gênero	Feminino 1 Masculino 1.09 (95% IC: 0.62 – 1.91)	**0.74**		
Estágio Clínico	Estágio I/II 1 Estágio III 2.21 (95% IC: 1.26 – 3.86)	**0.005**	Estágio I/II 1 Estágio III 2.15 (95% IC: 1.23 – 3.76)	**0.007**
HIV	Negativo 1 Positivo 1.90 (95% IC: 1.09 – 3.33)	**0.02**	Negativo 1 Positivo 1.82 (95% IC: 1.04 – 3.19)	**0.03**
Tipos de Quimioterapia	MMC/5FU 1 CDDP/5FU 1.18 (95% IC: 0.61 – 2.28) Outros 1.13 (95% IC: 0.62 – 2.73)	**0.68**		

Legendas: MMC: (mitomicina), CDDP: (cisplatina), 5-FU: (fluorouracil).

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que os pacientes HIV positivos em uso de TARV com CCA localizado tratados com QRT definitiva experimentaram maior tempo para atingir a RC e apresentaram um tempo de SLD inferior quando comparados a pacientes HIV negativos, independentemente do regime de quimioterapia administrado. Estes pacientes também apresentaram uma RC geral mais baixa e uma tendência a mais eventos adversos G3/G4.

Esse estudo foi o primeiro a avaliar o tempo para obtenção de resposta, como também, os dados dos resultados dos pacientes CCA tratados com o regime do ACT-II de acordo com o status de infecção pelo HIV.

Dados de nossa recente metanálise (2018), com 40 estudos não controlados e um total de 3.720 pacientes mostraram uma menor taxa de SLD em três anos (risco relativo [RR]: 1,52, IC 95% 0,99-2,33, p =0,057; I2 = 52,19%), e uma taxa de SG em três anos significativamente pior (RR: 1,64, IC 95% 1,27-2,11, p <0,001; I2 = 0%), [12], para os portadores de infecção pelo HIV. Além disso, estes pacientes HIV positivos também tenderam a apresentar uma maior toxicidade G3/G4 [12]. Esses dados são consistentes com os resultados encontrados no presente estudo, apesar de incluir pacientes anteriores a era TARV. Historicamente, os pacientes HIV positivos têm sido tratados diferentemente dos pacientes HIV negativos com protocolos de quimioterapia modificados (menor intensidade de dose), por medo de maior toxicidade [14-15], isso pode explicar as piores taxas de SLD, SG e de RC. Como também, a quimioterapia produz uma diminuição significativa dos linfócitos CD4 e um aumento significativo no risco de infecções oportunistas, levando a atrasos na realização do tratamento [16-18]. Infelizmente, não foi possível recuperar informações confiáveis sobre a intensidade da dose do tratamento neste estudo.

Embora os dados não tenham sido estatisticamente significativos para toxicidade no grupo HIV positivo, estes pacientes apresentaram taxas numericamente mais altas de eventos adversos ao tratamento, o que é consistente com outros estudos [19-20]. Um possível viés na análise da toxicidade é que não conseguimos coletar informações de um subconjunto de pacientes HIV positivos e também, havia menos pacientes infectados pelo HIV tratados com IMRT (radioterapia de intensidade modulada), conhecido por fornecer toxicidades menos importantes [21]. Os pacientes HIV positivos são particularmente propensos à mielossupressão como resultado da reserva mais baixa da medula óssea induzida pelo HIV, terapias

antirretrovirais ou antibióticos profiláticos, como sulfametoxazol trimetoprim [22]. Além disso, alguns agentes antirretrovirais interferem na síntese de DNA e RNA, o que pode aumentar a sensibilidade à radioterapia, levando a uma maior radiodermite, mas não necessariamente melhorando a taxa de RC [22-23].

As razões exatas pelas quais os pacientes HIV positivos com CCA tratados com QRT têm piores resultados oncológicos são desconhecidos. A infecção persistente pelo HIV pode ser a causa do aumento das taxas de recorrência local e atraso na RC [19,24]. Embora a eficácia da TARV tenha mudado drasticamente o prognóstico da infecção pelo HIV, é possível que efeitos biológicos no sistema imunológico levem a imunossupressão e que interfira na resposta antitumoral da QRT [25]. As interações farmacocinéticas dos antirretrovirais e antineoplásicos também podem resultar em menor eficácia, acúmulo de medicamentos e possível toxicidade, pois alguns desses medicamentos são metabolizados pelo complexo do citocromo P450 [26-27]. Em particularmente a TARV tem uma propensão a interações medicamentosas porque elas podem inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450 hepático e a proteína de transporte da glicoproteína P (por efluxo de droga na célula) [27]. A escolha de antirretrovirais com menor potencial de interações medicamentosas com agentes antineoplásicos é importante, além de ter um infectologista especializado em HIV envolvido no tratamento desses pacientes.

Independentemente do tipo de quimioterapia, cisplatina ou mitomicina, as taxas de resposta foram maiores em pacientes HIV negativos do que em pacientes HIV positivos. Em relação às altas taxas de resposta em pacientes HIV negativos, este estudo confirma os dados já apresentados no ACT II, pois não houve diferença entre os regimes de cisplatina e mitomicina [13].

Considerando esse câncer uma doença de baixa incidência esse estudo é único pois analisou um grande número de pacientes HIV positivo. As limitações de nosso estudo devem ser observadas, pois se trata de um estudo retrospectivo e o viés de seleção devido à falta de dados, não pôde ser evitado. Foi difícil quantificar a redução da dose dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia em ambos os grupos. Além disso, o uso de várias modalidades de radioterapia e várias dosagens de quimioterapia pode ter influenciado nos dados finais. Outro ponto foi a falta de informações mais detalhadas sobre eventos adversos em pacientes HIV positivos.

As perspectivas para o tratamento do câncer anal seguem por pesquisas genômicas e terapias alvo [28]. O desenvolvimento neoplásico pelas infecções por HPV e HIV são modelos ideais para o estudo da imunologia do câncer e a compreensão do perfil molecular desses

tumores [28]. Atualmente, um estudo randomizado de fase II do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos está avaliando a eficácia do nivolumabe (um anticorpo monoclonal anti PD1), após terapia combinada de quimioterapia para os pacientes com câncer anal de alto risco nos estágios clínicos II a IIIB [29-30]. Outro estudo é o CoRInTH, uma fase Ib/II que utiliza outro anticorpo monoclonal anti PD1, o pembrolizumabe, combinado com a QRT padrão em pacientes com CECA estágios clínicos III/IV [29]. Para pacientes com câncer anal metastático pós progressão a primeira linha, um estudo multicêntrico braço único fase II de nivolumabe que incluiu 37 pacientes e evidenciou duas respostas completas e sete respostas parciais, com uma taxa de resposta de 24%, uma sobrevida média livre de progressão de 4,1 meses e SG mediana de 11,5 meses [31]. Outra estratégia de tratamento promissora é o uso de vacinas contra o câncer anal, dado o papel central da imunidade humoral em estimular respostas mediadas por células T que podem matar as células cancerígenas [32-33]. Em nosso centro, estamos explorando em um estudo randomizado de fase II, o estudo BISQUIT, que analisa o uso de simbióticos como uma medida para melhorar a imunogenicidade do tumor e potencializar as taxas de cura (NCT03870607). A microbiota intestinal participa de um grande conjunto de processos metabólicos (como redução, hidrólise, di-hidroxilação) envolvidos no metabolismo das drogas [34]. O uso de prebióticos e probióticos através da modulação da microbiota intestinal podem melhorar os resultados oncológicos [35].

Estudos colaborativos prospectivos e multicêntricos são fundamentais para uma melhor compreensão dos resultados do tratamento entre pacientes com infecção pelo HIV e CCA.

5 CONCLUSÃO

Nosso estudo multicêntrico constatou que pacientes HIV positivos apresentavam SLD pior, menor taxa de RC e um atraso na obtenção da RC mesmo na era TARV. Esse achado tem implicações clínicas, pois esperar mais tempo para definir a RC entre pacientes HIV positivos pode impedir amputações anorretais desnecessárias.

6 REFERENCIAS

1 Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(4):414–21.

2 Nelson VM, Benson AB. Epidemiology of Anal Canal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017 Jan;26(1):9–15.

3 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607–15.

4 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7–34.

5 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.

6 Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. Eur J Cancer. 2000;36(6):754–8.

7 Dandapani S V, Eaton M, Thomas CR, Pagnini PG. HIV- positive anal cancer: an update for the clinician. J Gastrointest Oncol. 2010;1(1):34-44.

8 Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer. 1983 May;51(10):1826–9.

9 Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, 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(35):4344–51.

10 Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, Gute P, Rodel CM. 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(4):423–31.

11 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(1):99–104.

12 Camandaroba MPG, Riechelmann RP, Araujo RLC de, Silva VS e, Mello CAL de. Treatment outcomes of patients with localized anal squamous cell carcinoma according to HIV infection: systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Oncol. 2019;10(1):48–60.

13 James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):516–24.

14 Martellotta F, Berretta M, Cacopardo B, Fisichella R, Schioppa O, Zanghì A, et al. Clinical presentation and outcome of squamous cell carcinoma of the anus in HIV-Infected patients in the HAART-Era: A gicat experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(9):1283–91.

15 Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol. 1999;44(1):127–31.

1 Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, 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(1):73–81.

17 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–33.

18 Barriger RB, Calley C, Cárdenes HR. Treatment of anal carcinoma in immune-compromised patients. Clin Transl Oncol. 2009;11(9):609–14.

19 Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, Chipman G, Remick SC, Kinsella TJ. Outcomes of Chemoradiotherapy With 5-Fluorouracil and Mitomycin C for Anal Cancer in Immunocompetent Versus Immunodeficient Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(1):143–9.

20 Efron JE, Pikarsky AJ, Gervaz P, Locker G, Weiss EG, Wexner SD, et al. The efficacy of chemoradiation therapy in HIV seropositive patients with squamous cell carcinoma of the anus. Color Dis. 2001 Nov;3(6):402–5.

21 Fredman ET, Abdel-Wahab M, Kumar AMS. Influence of radiation treatment technique on outcome and toxicity in anal cancer. J Radiat Oncol. 2017;6(4):413–21.

22 Mayer KH, Venkatesh KK. Antiretroviral therapy as HIV prevention: status and prospects. Am J Public Health. 2010;100(10):1867–76.

23 Hoffman J, van Griensven J, Colebunders R, McKellar M. Role of the CD4 count in HIV management. HIV Ther. 2010;4(1):27–39.

24 Bryant AK, Huynh-Le M-P, Simpson DR, Gupta S, Sharabi AB, Murphy JD. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. JAMA Oncol. 2018;4(1):120.

25 Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV infection, immunosuppression, and age at diagnosis of non-AIDS-defining cancers. Clin Infect Dis. 2016;64(4):468-75.

26 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. WCRJ 2016;3(3):e736.

27 Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2005;44(2):111–45.

28 Le Tourneau C, Borcoman E, Kamal M. Molecular profiling in precision medicine oncology. Nat Med. 2019;25(5):711–2.

29 Eng C, Messick C, Glynne-Jones R. The management and prevention of anal squamous cell carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2019;(39):216–25.

30 Bian JJ, Almhanna K. Anal cancer and immunotherapy—are we there yet? Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:57–57.

31 Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(4):446–53.

32 Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. Papillomavirus Res. 2018;5:46–58.

33 Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated Listeria monocytogenes vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. Vaccine. 2009;27(30):3975–83.

34 Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(6):356–65.

35 Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(1):119–31.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

A.C.Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **06/11/2018, aprovaram** a realização do projeto nº. **2628/18** intitulado: ***"Avaliação epidemiológica e clínica de pacientes portadores de carcinoma epidermoide do canal anal com e sem infecção pelo HIV: uma série retrospectiva comparativa multicêntrica."***

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann
Aluno: Marcos Pedro Guedes Camandaroba (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 22 de novembro de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano
1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br