

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Julio - Septiembre / 2021

Núm. 3

Volumen 25



Editorial

El Instituto Nacional de Cancerología en un momento excepcional de la "historia del tiempo presente"

Carolina Wiesner Ceballos

Artículo de revisión

La proteína adaptadora Speckle-type POZ (SPOP) y su papel en cáncer

Wendy Montero-Ovalle, Maria Sanabria-Salas, Martha Serrano

Artículos originales

Melanoma Lentiginoso Acral Revisión Narrativa de uno de los Melanomas más Frecuentes en América Latina

John Nova, Álvaro Acosta, Alejandra Toquica, Sebastián Gil-Quiñones, Luz Gutiérrez, Aura Montero

Carcinoma adrenocortical: Presentación y desenlaces en una institución oncológica

Luis Fierro-Maya, Angélica Imitola Madero, Angélica M. González, Andrés Cuellar, José Carreño

Epidemiología del cáncer pancreático en Quito: 1986-2016

David Guzmán, Wilmer Tarupi, Patricia Cueva

Reportes de casos

Cáncer de mama triple negativo asociado a dermatomiositis paraneoplásica: Reporte de caso y revisión de la literatura

Miller Lasso-Carlosama, Eduardo Rojas-Andrade, Carolín Gómez-Torres, July A. Russi

Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente de los bisfosfonatos en oncología. Reporte de caso

Camilo Ernesto Cáceres Galvis, María Fernanda Uribe Rivera, Catalina Rúa Marín, Diego Mauricio González Ramírez



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

CONTENIDO

Editorial

El Instituto Nacional de Cancerología en un momento excepcional de la
“historia del tiempo presente”

Carolina Wiesner Ceballos

121

Artículo de revisión

La proteína adaptadora Speckle-type POZ (SPOP) y su papel en cáncer
Wendy Montero-Ovalle, María Sanabria-Salas, Martha Serrano

125

Artículos originales

Melanoma Lentiginoso Acral Revisión Narrativa de uno de los Melanomas más
Frecuentes en América Latina

*John Nova, Álvaro Acosta, Alejandra Toquica, Sebastián Gil-Quiñones,
Luz Gutiérrez, Aura Montero*

140

Carcinoma adrenocortical: Presentación y desenlaces en una institución
oncológica

*Luis Fierro-Maya, Angélica Imitola Madero, Angélica M. González,
Andrés Cuellar, José Carreño*

154

Epidemiología del cáncer pancreático en Quito: 1986-2016

David Guzmán, Wilmer Tarupi, Patricia Cueva

160

Reporte de caso

Cáncer de mama triple negativo asociado a dermatomiositis paraneoplásica:
Reporte de caso y revisión de la literatura

*Miller Lasso-Carlosama, Eduardo Rojas-Andrade, Carolin Gómez-Torres,
July A. Russi*

167

Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente de los bisfosfonatos
en oncología. Reporte de caso

*Camilo Ernesto Cáceres Galvis, María Fernanda Uribe Rivera, Catalina Rúa Marín,
Diego Mauricio González Ramírez*

172

Imagen de portada

Posoperatorio de reducción de fractura con clavo endomedular. Radiografía de
control tras 2 meses (izq.) y tras 5 meses de la intervención (der.). Se observa la
lenta consolidación de la fractura.

En este número: Cáceres Galvis, C.E., Uribe Rivera, M.F., Rúa Marín, C. y Gonzalez
Ramirez, D.M. 2021. Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente
de los bisfosfonatos en oncología. Reporte de caso. Revista Colombiana de
Cancerología. 25, 3 (sep. 2021). DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.716>.

CONTENTS

Editorial

- The National Cancer Institute of Colombia in an exceptional moment of the "History of present times"
Carolina Wiesner Ceballos **121**

Special article

- Speckle type POZ adaptor protein (SPOP) and its role in cancer
Wendy Montero-Ovalle, Maria Sanabria-Salas, Martha Serrano **125**

Original

- Acral lentiginous melanoma: Review of one of the most frequent melanomas in Latin America
John Nova, Álvaro Acosta, Alejandra Toquica, Sebastián Gil-Quiñones, Luz Gutiérrez, Aura Montero **140**

- Adrenocortical carcinoma: Presentation and outcomes at an oncological institute
Luis Fierro-Maya, Angélica Imitola Madero, Angélica M. González, Andrés Cuellar, José Carreño **154**

- Epidemiology of pancreatic cancer in Quito, 1986 - 2016
David Guzmán, Wilmer Tarupi, Patricia Cueva **160**

Case report

- Triple-negative breast cancer associated with paraneoplastic dermatomyositis: Case report and literature review
Miller Lasso-Carlosama, Eduardo Rojas-Andrade, Carolin Gómez-Torres, July A. Russi **167**

- Atypical femur fractures, a rare adverse event of bisphosphonates in oncology: Case report
Camilo Ernesto Cáceres Galvis, Maria Fernanda Uribe Rivera, Catalina Rúa Marín, Diego Mauricio González Ramírez **172**

Cover image

Postoperative reduction of fracture with endomedullary nail. Control X-ray after 2 months (left) and 5 months after the intervention (right). The slow healing of the fracture is observed.

In this issue: : Cáceres Galvis, C.E., Uribe Rivera, M.F., Rúa Marín, C. y Gonzalez Ramirez, D.M. 2021. Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente de los bisfosfonatos en oncología. Reporte de caso. Revista Colombiana de Cancerología. 25, 3 (sep. 2021). DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.716>.

COMITE EDITORIAL

Editores asociados

Maria Mercedes Bravo
*Grupo Biología del Cáncer
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia*

Ricardo Brugués
*Facultad de Medicina, Posgrado
Oncología, Universidad el Bosque.
Colombia. Servicio de Oncología,
Hospital San Ignacio.
Colombia*

Enrique Cadena-Piñeros
*Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia*

M. Constanza Camargo
*Earl Stadtman Investigator
Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
Rockville, USA*

Luis Carvajal
*UC Davis Genome Center and
Department of Biochemistry and
Molecular Medicine, School of Medicine,
University of California, Davis. USA*

Carlos Alfonso Duarte
*Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía
Oncológica, Universidad Militar Nueva
Granada. Colombia*

Carmen García-Macías
*Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación del
Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España*

Carlos Arturo Hernández
*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia*

Mónica Molano
*Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia*

Raúl Murillo
*Director Centro Javeriano de Oncología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Colombia*

Jesús Pérez-Losada
*Instituto de Biología Molecular y Celular
del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de
Salamanca.
España*

Marion Piñeros
*Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France*

Sandra Milena Quijano
*Grupo de Inmunobiología y Biología
Celular. Departamento de Microbiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Colombia*

Ricardo Sánchez
*Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia.*

Luis Felipe Torres
*Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto
Nacional de Cancerología. Colombia*

Jean Paul Vernot
*Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia*

Stefano Vinaccia Alpi
*Grupo de investigación Calidad de vida y
Bienestar psicológico en contextos
clínicos de la salud y ambientes
psicosociales, Universidad Santo Tomas.
Colombia. Director del grupo Psychology
and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia*

Jovanny Zabaleta
*Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana
State University Health Sciences Center,
Louisiana Cancer Research Center. USA*

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos
*Directora General
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez
*Instituto de Biología Molecular y
Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España*

Secretaria

María Esperanza Garzón Rodríguez
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Corrección de estilo

Bernardo Rengifo
Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Julio - Septiembre / 2021

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 4320160 Ext. 4905 - Home page: www.cancer.gov.co, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las acciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología
Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

El Instituto Nacional de Cancerología en un momento excepcional de la “historia del tiempo presente”

The National Cancer Institute of Colombia in an exceptional moment of the “History of present times”

<https://doi.org/10.35509/01239015.807>

Nuestro presente, tanto en el plano mundial como nacional, está siendo marcado por hechos mayúsculos que, sin duda alguna, dejarán una huella profunda en las sociedades, las instituciones y los individuos que vivimos este presente. Tales hechos responden —como no pocos analistas han afirmado— a una crisis global de la humanidad que afecta sus bases económico-sociales, estatales e institucionales; las normas de convivencia y de solidaridad también se han puesto a prueba, e incluso sus maneras de representar e imaginar *la realidad*, que según el filósofo Ludwig Wittgenstein, es “todo lo que acaece”. En el plano mundial se destaca la pandemia del COVID 19 y en el plano nacional la crisis social estructural que comenzó a fines del año 2019, sobre la base de problemas de vieja data cuyas violentas y masivas expresiones han sacudido toda la extensión del país, impidiendo las reformas necesarias que se planeaban para el ámbito fiscal y para el dominio de la salud. Se ha alterado a fondo la vida cotidiana de todos los ciudadanos, sean cuales sean sus intereses o sus sueños por una mejor sociedad. Suele decirse, con sobrada razón, que las crisis son oportunidades para superar los problemas que aquejan a las sociedades y a sus instituciones. El Instituto Nacional de Cancerología (INC) ha sido siempre especialmente sensible a los acontecimientos mundiales y nacionales, por lo que puede decirse que este presente es una invitación y una oportunidad para reflexionar sobre su historia y así poder fortalecerlo mirando hacia adelante de manera positiva.

El INC avanza hacia su primer siglo de existencia. En consideración a su trayectoria, debe reseñarse el

lanzamiento del libro titulado *Medicina del cáncer, ciencia y humanismo. Historia del Instituto Nacional de Cancerología*, que se llevó a cabo en diciembre de 2020 (1). Esta obra fue concebida y escrita por el médico e historiador Manuel Vega Vargas y el sociólogo e historiador Néstor Miranda Canal, desde el enfoque conceptual propio de los Estudios Sociales de Ciencia y Tecnología. Este enfoque plantea que los fenómenos y procesos políticos, sociales y culturales que se suceden en el contexto internacional y nacional impactan y se expresan en las características que van adquiriendo los objetos de estudio (instituciones, personalidades, proyectos, etc.). Esta obra constituye una oportunidad para visibilizar al INC como una institución pública emblemática, que se ha mantenido en el tiempo y el espacio de manera transparente y eficiente, dentro del complejo contexto de la salud y de la historia de Colombia. Pretende, además, servir como antecedente y fundamento de reflexión para proponer un proceso de transformación institucional, necesario y conveniente, que le permita hacer frente a los retos del futuro. Un futuro que desde ahora debe pensarse en el marco de lo que se derive de la pandemia y de las agitaciones sociales e institucionales que actualmente sacuden al país. Su utilidad, en este sentido, depende de una conexión creativa con los proyectos reformadores que vienen de un pasado reciente, escapando a una visión mecanicista de su interpretación y de sus aplicaciones como lecciones del pasado, para diseñar un mejor futuro que se conecte con la realidad de la “historia del tiempo presente”.

Esta nueva obra tomó como punto de partida la primera historia oficial del Instituto, elaborada por el doctor Efraím Otero Ruiz y publicada en el año 2000 bajo el título *Setenta años del cáncer en Colombia*. Este reconocido autor, testigo y actor de la misma historia que reconstruye, quiso evitar el riesgo de escribir “la historia del tiempo presente”, el que ocurre cuando los procesos están aún en curso —y posiblemente no se han consolidado— y cuando la mayoría de sus protagonistas siguen (afortunadamente) vivos y en ejercicio de sus profesiones o incluso en sus cargos administrativos y/o técnicos. Estas circunstancias suscitan controversias en torno a sus realizaciones y/o encrucijadas, sobre el tamaño de los espacios editoriales concedidos a ciertos temas, e incluso sobre las eventuales ausencias o presencias de algunos de sus actores en los momentos decisivos. Un reflejo mínimo de las problemáticas de “la historia del tiempo presente” se vislumbra en el capítulo 8 del libro en mención, bajo el título “El Instituto en el marco del sistema general de seguridad social en salud 1990-2019”. Uno de sus impactos positivos es el hecho de suscitar nuevas lecturas históricas de los cambios que generan las transformaciones sociales y científico-técnicas que permanentemente se están produciendo. Quizás en ellos pensaba Efraím Otero cuando expresaba su deseo de que la historia del INC se estuviese reescribiendo permanentemente.

En relación con el enfoque de la obra, así como de la propuesta metodológica que la anima, resulta importante resaltar algunos aspectos que nos permiten comprender los procesos que aún están en curso, así como los presentes que debemos abordar. En primer lugar, el libro considera la historia como una disciplina con capacidad explicativa, es decir, que trasciende el reconocimiento de la voluntad individual y la excepcionalidad de las personas, para dar un mayor espacio a las condiciones que garantizan la presentación fenoménica de los hechos, que en últimas se convierten en alcances colectivos. En segundo lugar, no se restringe a describir los logros ni a señalar los progresos consecutivos sino que busca ir más allá, para tener una concepción comprensiva haciendo visibles los conflictos y las tensiones propias de los procesos históricos. En tercer lugar, no busca narrar sólo los procesos endógenos de la institución sino también abordar las relaciones que se establecen entre la institución y sus condicionamientos contextuales (2). Es obvio que no hay nunca una historia que agote todo lo sucedido y presente la totalidad de los actores implicados.

Respecto a la “historia del tiempo presente” —que aún no termina—, en el año 2020, y en consonancia con lo establecido en las bases del Plan Nacional de Desarrollo (3) y el Plan de Desarrollo Institucional aprobado por la Junta Directiva del INC (4), se presentó al Ministerio de Salud y Protección Social, así como al Departamento Administrativo de la Función Pública (DAFP), un documento que contenía la propuesta técnica, al igual que los fundamentos jurídicos y administrativos que sustentaban la necesidad de la transformación institucional; del mismo modo, incluía un análisis comparativo de los Institutos de Cáncer de la región de las Américas que fundamentaron la construcción de un nuevo modelo de trabajo y de negocio, desde la perspectiva del valor público (5). Es decir, que quedó planeada, clara y fundamentada la propuesta de lograr una transformación del INC para convertirlo en una entidad de naturaleza especial, vale decir, al tener la posibilidad de dejar de ser una Empresa Social del Estado para convertirse en un Instituto Público de Investigación e Innovación, con un hospital. Esta característica híbrida resulta excepcional dentro del sistema de salud, pero permitiría articular al hospital con el Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación.

La iniciativa fue aceptada por el Ministro de Salud para ser incluida en el nuevo proyecto de ley para la reforma al sistema de salud. Es así como dentro de este proyecto, previamente elaborado, se incluyó un artículo que hacía referencia a la transformación del INC; dicho proyecto fue radicado el 20 de Julio del año 2020 ante el Congreso de la República (Proyecto 010/2020) (5). Esta propuesta se constituyó en mensaje de urgencia por parte del Gobierno y le permitiría al INC alcanzar una mayor flexibilidad, agilidad, eficiencia, productividad y oportunidad acordes con los retos y desafíos que el Sistema de Salud y el de Ciencia y Tecnología imponen.

En el transcurso de las audiencias y en el marco de múltiples espacios de discusión, en reuniones y foros convocados desde el Congreso y desde algunas instancias académicas, la casi totalidad de los artículos del proyecto de ley 010 /2020 fueron cuestionados, o al menos recibieron observaciones, por razones, posturas y enfoques que se salen del alcance de esta editorial. Sin embargo, resultaron muy preocupantes las afirmaciones que se difundieron en el espacio de las redes sociales, los espacios comunitarios y medios informales, así como en algunos medios de comunicación, en donde se llegó a afirmar y difundir sin ningún fundamento técnico que el proyecto pretendía privatizar o debilitar al

INC como entidad pública. Es así como el 19 de mayo de 2021, y en el marco del Paro Nacional declarado desde el 28 de abril del 2020, el proyecto 010 del 2020 fue archivado de manera definitiva por las comisiones séptimas de Cámara de Representantes y Senado.

Teniendo en consideración la actual coyuntura política y social, resulta relevante hacer una invitación a revisar la historia del INC como el principal protagonista de la obra —para entender claramente las tensiones y controversias que se suceden en el marco de los contextos específicos—, como un instrumento de reflexión para analizar el presente. Esta editorial agradece en forma muy especial a todos los protagonistas de la historia institucional, con particular énfasis a aquellos de la actualidad que han comprendido y luchado por consolidar la “historia del tiempo presente”, así como a quienes están convencidos de la necesidad de esta transformación. Igualmente, este es un mensaje para toda la ciudadanía, las asociaciones gremiales, académicas, sindicales, ciudadanos de diferentes movimientos políticos y sociales del territorio nacional para que comprendan y apoyen la necesidad que tiene el INC, a la luz de los criterios internacionales (7-9), de ser un verdadero Instituto Público de investigación e Innovación, sin dejar de ser el emblemático hospital de alta calidad que ha venido siendo.

Tomando en consideración que el cáncer en Colombia tendrá un incremento de 33% en los próximos 10 años (10), el propósito de lograr esta transformación es poder contribuir con la gobernanza del sistema y funcionar como una robusta y verdadera estrategia del Estado que promueva el control del cáncer en el país de manera sostenible y guiada bajo los principios de justicia y equidad. En el marco de la presente crisis en Colombia, se impone decir que debemos encontrar nuevas oportunidades para superar los problemas que aquejan a nuestra sociedad y a sus instituciones.

Carolina Wiesner Ceballos
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E
Bogotá, D.C. Colombia
cwiesner@cancer.gov.co

Referencias bibliográficas

1. Vega Vargas M., Miranda Canal N. *Medicina del cáncer, ciencia y humanismo. Historia del Instituto Nacional de Cancerología*. Bogotá, Colombia: Panamericana, 2020. 585 p.
2. Vega Vargas M., Wiesner Ceballos C., Miranda Canal N. “Hacia una lectura crítica y comprensiva de la historia del Instituto Nacional de Cancerología”, *Medicina*. 2021;43 (1):42-55.
3. República de Colombia. Departamento Nacional de Planeación. *Bases del Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022. Pacto por Colombia, pacto por la Equidad*. Departamento Nacional de Planeación. Bogotá, 2019.
4. República de Colombia. Ministerio de Salud Y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Acuerdo 008 de 2019. “Por el cual se aprueba el Plan de Desarrollo institucional del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, para la vigencia 2019-2022”. Bogotá 2019.
5. Instituto Nacional de Cancerología. “Propuesta de Transformación Institucional”. Documento Interno. SP. Documento elaborado con base en la consultoría contrato No 0180 de diciembre 2019.
6. República de Colombia Congreso de la República. Proyecto de Ley 010 de 2020 “Por medio de la cual se dictan disposiciones orientadas a garantizar el derecho fundamental a la salud dentro el sistema general de seguridad social, de conformidad con la ley 1751 de 2015 y la sostenibilidad del sistema de salud”. *Gaceta de Congreso de la República de Colombia*. 2020;335. El artículo 38, en el capítulo de los hospitales, que fue dedicado al INC, decía: “*Transfórmese al Instituto Nacional de Cancerología en una entidad estatal de naturaleza especial, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio propio, adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, la cual conserva la misma denominación. Actuará bajo las políticas y orientaciones sobre la rectoría en el Sistema de Salud y sus integrantes por parte del Ministerio de Salud y Protección Social y se articulará con las entidades que hacen parte del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Los derechos y obligaciones que a la fecha de promulgación de esta ley tenga el INC, continuarán en favor y a cargo del mismo como entidad estatal de naturaleza especial. De conformidad con lo establecido en el artículo 150, numeral 10, de la Constitución Política, revístase al Presidente de la República de precisas facultades extraordinarias por el término de seis (6) meses, contados desde la fecha de publicación de la presente ley, para transformar y reestructurar al INC de acuerdo a su nueva naturaleza jurídica y definir su domicilio, objeto y funciones, órganos y estructura de dirección y administración, patrimonio y fuentes de recursos, régimen jurídico administrativo, laboral y contractual.*”
7. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) (2011). *Public Research Institutions: Mapping Sector Trends*. París: OECD Publishing. Disponible en <https://dx.doi.org/10.1787/9789264119505-en>.
8. OEI, Organisation of European Cancer Institutes. ACCREDITATION AND DESIGNATION CERTIFYING COMPREHENSIVE CANCER CARE. Editors: de Valeriola D., Lombardo C. Brussels, Belgium, 2015.

-
9. Wiesner Ceballos C., Acosta Peñaloza A., Quintero Posada A. "Los desafíos de los Institutos Públicos de Investigación e Innovación en Colombia". En : PROPUESTAS Y DESAFÍOS PARA LA SALUD Y LA VIDA: UNA VISIÓN DESDE LA MISIÓN DE SABIOS. Propuestas del Foco de Ciencias de la Vida y de la Salud. Volumen 6, Editor: Pablo Javier Patiño Grajales. Editorial Universidad de Antioquia, 2020.
 10. International Agency Cancer Research (IARC), Global Cancer Observatory. "Cancer Over Time Predictions 2015-2035" IARC. WHO Disponible: <https://gco.iarc.fr/>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Speckle type POZ adaptor protein (SPOP) and its role in cancer

La proteína adaptadora Speckle-type POZ (SPOP) y su papel en cáncer

Wendy Montero-Ovalle^{a,b} , Maria Carolina Sanabria-Salas^a , Martha Lucía Serrano^{a,b}

Fecha de sometimiento: 10/08/2020, fecha de aceptación: 30/09/2020

Disponible en internet: 11/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.717>

Abstract

Proteasomal degradation is an essential regulatory mechanism for cellular homeostasis maintenance. The speckle-type POZ adaptor protein (SPOP) is part of the ubiquitin ligase E3 cullin-3 RING-box1 complex, responsible for the ubiquitination and proteasomal degradation of biomolecules involved in cell cycle control, proliferation, response to DNA damage, epigenetic control, and hormone signaling, among others. Changes in SPOP have been associated with the development of different types of cancer, since it can act as a tumor suppressor mainly in prostate, breast, colorectal, lung cancer and liver cancer, due to point mutations and/or reduced expression, or as an oncogene in kidney cancer by protein overexpression. In endometrial cancer it has a dual role, since it can act as a tumor suppressor or as an oncogene. SPOP is a potential prognostic biomarker and a promising therapeutic target.

Keywords: SPOP, Ubiquitin ligase, Cancer, Biomarker, Oncogene, Tumor suppressor gene, proteasomal degradation.

Resumen

La degradación proteosómica es un mecanismo de regulación esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular. La proteína adaptadora Speckle-type POZ (SPOP) hace parte del complejo ubiquitin ligasa E3 cullin-3 RING-box1, encargado de la ubiquitinación y degradación proteosómica de biomoléculas involucradas en el control del ciclo celular, proliferación, respuesta al daño de ADN, control epigenético, señalización hormonal, entre otros. Las alteraciones en SPOP han sido asociadas al desarrollo de diferentes tipos de cáncer, ya que puede actuar como supresor tumoral principalmente en cáncer de próstata, mama, colorrectal y pulmón, debido a mutaciones puntuales y/o expresión reducida o como oncogén en cáncer riñón por sobreexpresión de la proteína. En cáncer endometrial tiene un rol dual, ya que puede actuar como supresor tumoral o como oncogén. SPOP es considerado como un potencial biomarcador pronóstico y un objetivo terapéutico prometedor.

Palabras clave: SPOP, Ubiquitin Ligasa, Cáncer, Biomarcador, Oncogen, Gen supresor tumoral, degradación proteasomal.

Introduction

Degradation of biomolecules is an especially important regulatory mechanism for maintaining cell balance. It may be mediated by the lysosomal or the ubiquitin-proteasome pathways, the latter being responsible for maintaining intracellular levels of proteins involved in many cellular processes such as cell cycle regulation, proliferation, apoptosis, response to DNA damage, and transcriptional activation, among others. Many of the proteins involved in the process of ubiquitination

and proteolysis have gained attention because of the effects they can have on the development of cancer (1). One of them is the Speckle-type POZ protein (SPOP), which acts as an adaptor protein in the ubiquitin ligase E3 cullin-3 RING-box1 (Cul3-RING-box1) complex, recruiting substrates for ubiquitination and subsequent degradation in the 26S proteasome (2). Among the SPOP substrates, there are the androgen receptor (AR) (3,4), the estrogen receptor (ER) (5,6), the steroid receptor coactivator 3 (SRC3) (4), the bromodomain and extra-terminal BET domain proteins (7,8), the cell-

^a. Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Bogotá, Colombia.

^b. Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

division cycle protein 20 (Cdc20) (9) and the proteins associated with DAXX and FADD death domains (10-12), among other effectors, which show its importance in cell development and growth.

SPOP has recently been found to act as a tumor suppressor gene (TSG) or oncogene in different types of cancer, as shown by findings of mutations, loss in the number of copies and/or reduced expression, gain of function or protein overexpression, and it has been associated with prognosis, which has suggested SPOP as a prognostic biomarker and promising therapeutic goal (13-18). In this review, we will describe the structure of the adaptor protein, its main functions and molecular mechanisms, its relationship with cancer, its usefulness as a prognostic biomarker, and therapeutic advances.

2. Methodology

2.1 Eligible studies

We conducted a search of the literature from the last 16 years (2004 - 2020) using Pubmed (NIH) and Scielo (19,20). The eligibility criteria included original articles that addressed different roles of the SPOP protein, its main functions and molecular mechanisms related to the development of different types of cancer, as well as its usefulness as a prognostic biomarker and cancer treatment. Relevant review articles were consulted as well. Studies written in languages other than English or Spanish, studies that did not describe the topics mentioned and studies whose publications were not accessible were excluded.

2.2 Publication search

An initial search was performed in the PubMed database combining the Medical Subject Headings (MeSH): "SPOP", "SPOP mutation", "SPOP in cancer", "Speckle-type POZ protein" and retrieve 130 publications from which 106 articles were eligible. The last search was carried out on July 29, 2020. We revised manuscripts cited within those studies to identify additional publications that fulfilled our eligibility criteria. A total of 112 unique publications were included in our review.

3. Structure of the SPOP protein

The SPOP protein was first identified in 1997 as a nuclear protein with a speckle-type pattern (21). This protein is encoded by the SPOP gene which is located in locus 17q21.33 and has 16 exons (79280 bp). It has

an isoform called SPOPL (SPOP like) that is encoded in locus 2q22.1 and is formed by 12 exons and 71778 bp (Figure 1A) (22). SPOPL shares an overall 85% protein sequence identity with SPOP but has 18 more amino acid residues, suggesting that the isoform could perform similar functions; though, as we will see below, it also seems to play a role in modulating the SPOP function (2,23).

The SPOP protein is made up of 374 amino acid, has a molecular weight of 43.13 kDa, and its secondary structure consists of 18 α -helices and 14 β sheets, which form three main domains: MATH, BTB, and BACK (Figure 1B). Followed by the BACK domain, in the C-terminal region is the NLS, which allows its location in the nucleus (24). It has been shown that SPOP can be found in a dimeric or oligomeric conformation, which increases binding to substrates (Figure 1C).

MATH (Meprin and TRAF-C homology) is the N-terminal domain, which function is to recruit substrates to the ubiquitin ligase complex by forming a cleft surrounding the hydrophobic side chain of the substrate (Figure 1D) (2,24-26).

BTB (Bric-a-brac/Tamtrack/Broad), is an internal domain known as POZ (zinc finger and poxvirus protein) that allows SPOP binding to the ubiquitin ligase complex via Cullin3 (Figure 1D), and also allows the formation of SPOP-SPOP homodimers or SPOP-SPOPL heterodimers (2).

BACK (BTB with Kelch repeats) is a carboxyterminal domain that allows a greater interaction surface between BTB and Cul3, besides the formation of oligomers through interaction with other SPOP BACK domains (Figure 1C); this allows recruiting multivalent substrates, and significantly increases their degradation (Figure 1D) (2,14). The interaction between SPOP oligomers and substrates generates membraneless "organelles" formed by liquid-liquid phase separation (LLPS), as nuclear speckles (Figure 1E) (14,27). The creation of these complexes is dependent on the concentration of SPOPL since, by lacking 18 residues in the BACK domain, it is not possible to form oligomers, suggesting SPOPL as a regulator in the ubiquitination process (28). Formation of these LLPS enhances binding of enzymes and substrates, and it is suggested that the organelles that are created could be involved in cell proteostasis processes such as location, control, and balance of different proteins. Perturbations in proteostasis, leads to an accumulation of damaged and misfolded proteins (14).

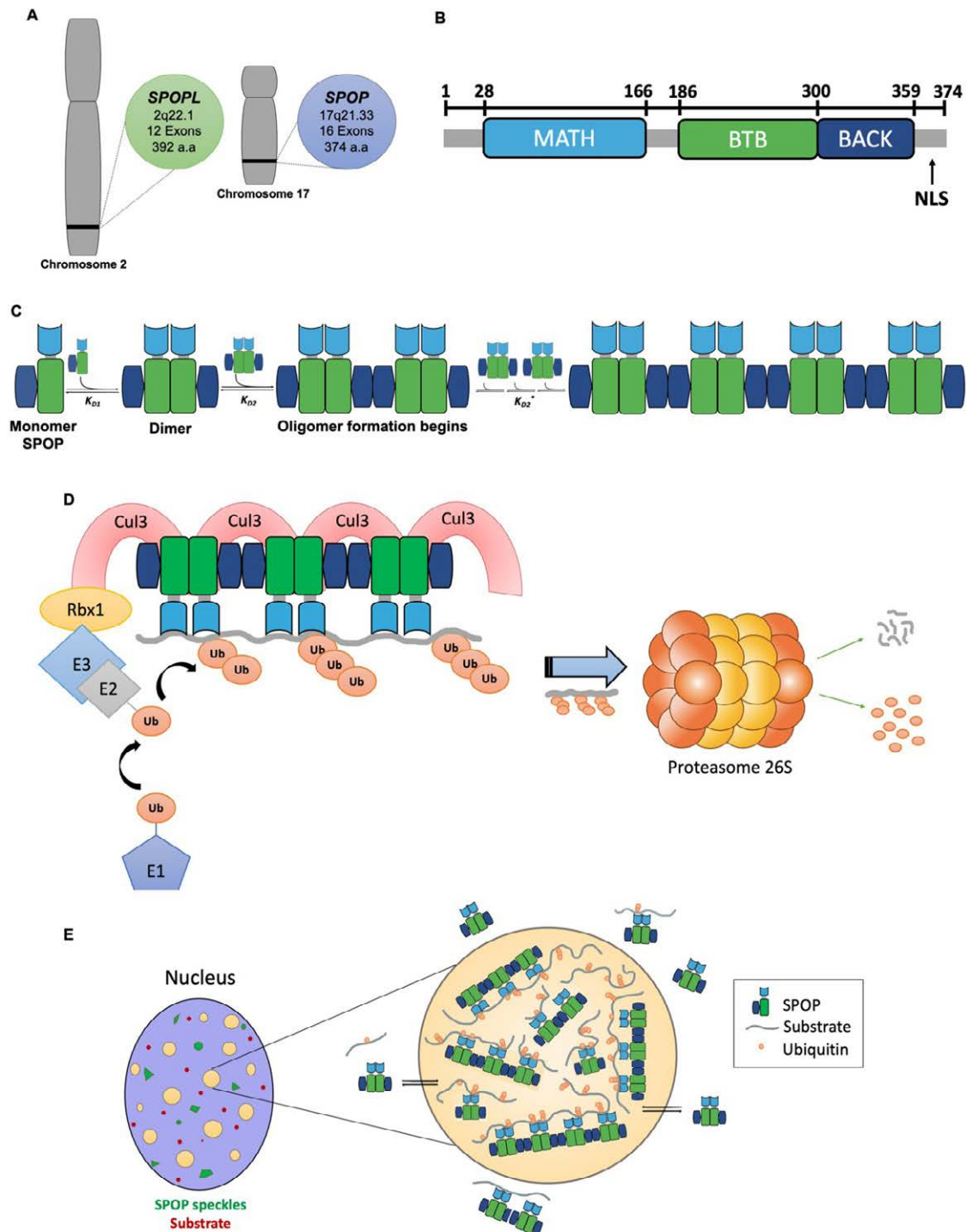


Figure 1. Structure and function of the SPOP protein. A. SPOP and SPOPL locus. B. SPOP domains: MATH (light blue), BTB (green), BACK (dark blue), and nuclear localization sequence (NLS). C. Dimeric and oligomeric association of SPOP. D. Cul3-Rbx1 E3 ubiquitin ligase complex, showing the adapter role of a SPOP oligomer for substrate ubiquitination (gray wavy line) and subsequent degradation in the 26S proteasome. E. In the nucleus, SPOP is observed in higher-order oligomers as small green nuclear speckles, and the substrate available to be ubiquitinated is shown in red. Increase in substrate concentration generates SPOP-substrate localization foci that form membraneless liquid organelles (yellow), which favors SPOP oligomerization and location of the mono or multivalent substrate for its ubiquitination.

4. Functions of SPOP

4.1 Regulation of substrates by proteasomal degradation

Approximately 20% of protein degradation in the cell is mediated by Ubiquitin ligases E3 CRL-RING complexes. Specifically, Cul3 uses proprietary substrate adaptors such as SPOP (29). Figure 1D shows the interaction of a SPOP oligomer with the Ubiquitin ligase E3 Cul3-RING-box1 complex. The ubiquitinated substrate is targeted to the 26S proteasome for degradation (29).

More than 33 substrates of SPOP have been described, whose functions vary and involve regulating important processes at the cellular level (Table 1) (3,4,5,7,8,9-12,14,22,28-36,37-46,47-56,57). It is interesting to see that most of these substrates have been associated with a particular type of cancer, and this may be due to the impact that a substrate can have on a given tissue, and causes different SPOP mutations to affect the degradation of said substrates, therefore being associated with a specific type of cancer.

Table 1. SPOP substrates classified by function and type of cancer.

Type of cancer	Function	Substrate	Reference
SPOP as a tumor suppressor gene (TSG)			
<i>Mutations in the MATH domain with loss-of-function: Increased effect on the substrate</i>			
Prostate	Steroid hormone receptor	Androgen receptor (AR)	(3),(4)
	Transcriptional regulation	Tripartite motif-containing 24 (TRIM24)	(38),(39)
		Steroid receptor coactivator 3 (SRC3)	(4),(14)
		ETS transcription factor (ERG)	(40),(41)
		Activating transcription factor-2 (ATF2)	(28)
		SR-related CTD associated factor 1 (SCAF1)	(30)
		Proto-oncogene c-Myc	(8),(29)
		Homeobox transcription factor NANOG	(32-34)
		Hedgehog pathway proteins: glioma-associated oncogene Gli2	(25)
	Cell cycle regulation	Cell division cycle protein 20 (Cdc20)	(9)
		Cyclin E1	(44)
		Cell cycle associated protein 1 (CAPRIN1)	(45)
	Cell cycle regulation, transcription, and apoptosis	Death domain-associated protein (DAXX)	(10),(11), (14)
	Epigenetic regulation / Chromatin remodeling and transcription regulation	Proto-oncogene DEK	(40)
		Zinc finger protein WIZ	(30)
		Bromodomain and extra-terminal (BET) protein family (BRD2/3/4)	(7),(8),(23) (78),(103),(107)
	Immune system suppression	Programmed death-ligand 1 (PDL1)	(50)
	SUMO removal	Sentrin-specific protease 7 (SEN7)	(18)
	Regulation of actin polymerization, maintenance of Golgi structure, and mitochondrial fission	Inverted formin 2 (INF2)	(109)
Lung	Cell cycle regulation and apoptosis	FAS-associated protein with death domain (FADD)	(12)
	DNA repair and transcription regulation	NAD-dependent deacetylase sirtuin 2 (SIRT2)	(49)

Endometrial	Steroid hormone receptor	Estrogen receptor (ER)	(5)
	Transcription regulation	Zinc finger and BTB domain containing 3 (ZBTB3)	(43)
		Steroid receptor coactivator 3 (SRC3)	(5)
Low SPOP expression levels: Increased effect on the substrate			
Breast	Steroid hormone receptor	Progesterone receptor (PR)	(37)
	Epigenetic and transcriptional regulation	Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1)	(31)
	Cell cycle regulation, transcription, and apoptosis	Death domain-associated protein (DAXX)	(10),(11), (14)
Colorectal	Transcription regulation	Interleukin enhancer binding factor 3 (ILF3)	(110)
		Hedgehog pathway proteins: glioma-associated oncogene Gli2	(86)
	Cell cycle regulation, transcription, and apoptosis	Death domain-associated protein (DAXX)	(10),(11), (14)
Liver	SUMO removal	Sentrin-specific protease 7 (SEN7)	(51)
SPOP overexpression: Decreasing effect on the substrate			
Gastric	Transcription regulation	Hedgehog pathway proteins: glioma-associated oncogenes Gli2/Gli3	(35),(42)
SPOP as an oncogene			
Mutations in the MATH domain with gain-of-function: Decreasing effect on the substrate			
Endometrial	Chromatin remodeling and transcription regulation	Bromodomain and extra-terminal (BET) protein family (BRD2/3/4)	(7),(78)
SPOP overexpression: Decreasing effect on the substrate			
Kidney	Regulation of signaling pathways with phosphatase activity	Dual-specificity phosphatase 6/7 (DUSP6/7)	(93),(102)
	Phosphatase, tumor suppressor	*Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase (PTEN)	(102)
	Cell cycle regulation, transcription, and apoptosis	Death domain-associated protein (DAXX)	(10),(11), (14)
	Transcription regulation	Hedgehog pathway proteins: glioma-associated oncogene Gli2	(93)
	Chromatin remodeling	SET domain containing 2, histone lysine methyltransferase (SETD2)	(48)
	Cell cycle regulation and apoptosis	Large tumor suppressor kinase 1 (LATS1)	(56)
CL myeloid (K562-HPC7) and animal model (mouse)	Signal transduction to IL-1R-associated kinases (IRAK)	Myeloid differentiation primary response 88 (MYD88)	(54),(55), (57)
CL osteosarcoma (U2OS)	Epigenetic regulation /Chromatin remodeling	**B Lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog (BMI1)	(53)
		**Histone variant macroH2	(47),(53)

CL: Cell line. *PTEN phosphatase is a SPOP substrate only in kidney cancer, in which SPOP is in the cytoplasm.

** Substrates with poor location.

4.2 Role in the response to DNA damage

It has been proposed that SPOP modulates transcriptional repression activities and participates in the repair of double-stranded DNA ruptures (DSB) (60), where it is recruited forming nuclear foci, which depend on the kinase activity of the ataxia-telangiectasia (ATM) protein, and are colocalized with histone γ -H2AX foci in response to damage. Depletion or decrease in SPOP has been shown to generate impaired DNA damage response (DDR) and high sensitivity to ionizing radiation; however, the mechanism has not yet been determined, but it could be associated with the regulation it exerts on the levels of expression of Rad51 and Ku80 factors, which are important in DSB repair by homologous recombination (HR) (17,61). In addition, an interactome analysis showed that SPOP is associated with multiple proteins involved in the transcription, splicing, and export of the mRNA molecules (62).

4.3. Function of SPOPL

Besides being a regulator of SPOP, one study found that SPOPL is involved in the regulation of endosome maturation and traffic of endosome load to lysosomes and that this depended on ubiquitination and degradation of the EPS15 endocytic adapter, which according to the study, is a SPOPL substrate, not a SPOP substrate (63).

5. Relationship of SPOP with cancer: a view from protein structure and function

SPOP plays a key role in maintaining cell development and growth by controlling the degradation of proteins that regulate important processes for cell homeostasis (Table 1). However, it is striking that, apart from cancer, just a few functions of SPOP have been described, such as regulation of fetal hemoglobin expression (64), regulation of insulin and glucose homeostasis and having the pancreatic and duodenal homeobox transcription factor (PDX1) as a substrate (54,55). SPOP is also believed to have a role in the development of neurological disorders, as “de novo” genetic variants have been found in one study (65).

Given its functions, SPOP can act as a tumor suppressor gene (TSG), by regulating processes of cell division, repair and apoptosis, or as an oncogene, inducing proliferation, through different mechanisms as shown by findings of reduced expression or overexpression of the protein, loss of copy number, or mutations in the gene in different types of cancer (13-18).

5.1 SPOP as a tumor suppressor gene

5.1.1 Mutations in the MATH domain with loss-of-function

Missense mutations with loss of function have been found in prostate cancer (PCa), endometrial cancer (EC), and lung cancer (LC) (Figure 2A); however, mutation hot spots are different. In PCa, they are located in the substrate-binding cleft, in EC they are outside the cleft, and in LC they are both inside and outside this site (Figure 2B); these differences could be related to the role of SPOP in each of these malignancies, since SPOP substrates in PCa and LC are overexpressed, whereas in EC some of the substrates are overexpressed but others are underexpressed (38,66-71).

SPOP mutation in PCa is frequent and is taken as one of the molecular subtypes identified by the TCGA. Although a germline mutation in the BTB domain (N296I), associated with hereditary PCa has been described in a family of European ancestry (72), the remaining mutations found are somatic in the MATH domain (Figure 2). In localized PCa, the mutation frequency is between 6% and 15%, and between 15% and 25% in advanced PCa. A frequency of 20% has been reported in patients with African ancestry, while in those with European ancestry it ranges between 6% and 10%, between 7% and 12% in Asians, and between 5% and 14% in North Americans (24,38,69,73-76).

The frequency of SPOP mutations described in EC ranges between 6% and 10%, mainly in serous tumors and clear cell carcinoma (5,66,70,77,78), and 6% in non-small cell LC (NSCLC) (Figure 2) (70,71). Not all SPOP mutations in these cancers have been associated with an effect on protein function.

These loss-of-function mutations prevent SPOP from binding to its substrates, increasing their quantity. Figure 3 shows some SPOP substrates, by type of cancer, that participate in signaling pathways that could be deregulated and associated with tumor progression processes. In PCa, the overexpression of AR is associated with increased proliferation and survival (4,14). Another SPOP substrate found in EC and PCa is SRC3, which is found overexpressed in these tumors and activates the PI3K/mTOR and AKT signaling pathways (Figure 3), causing a higher cell growth and proliferation rate (3,4,66,79).

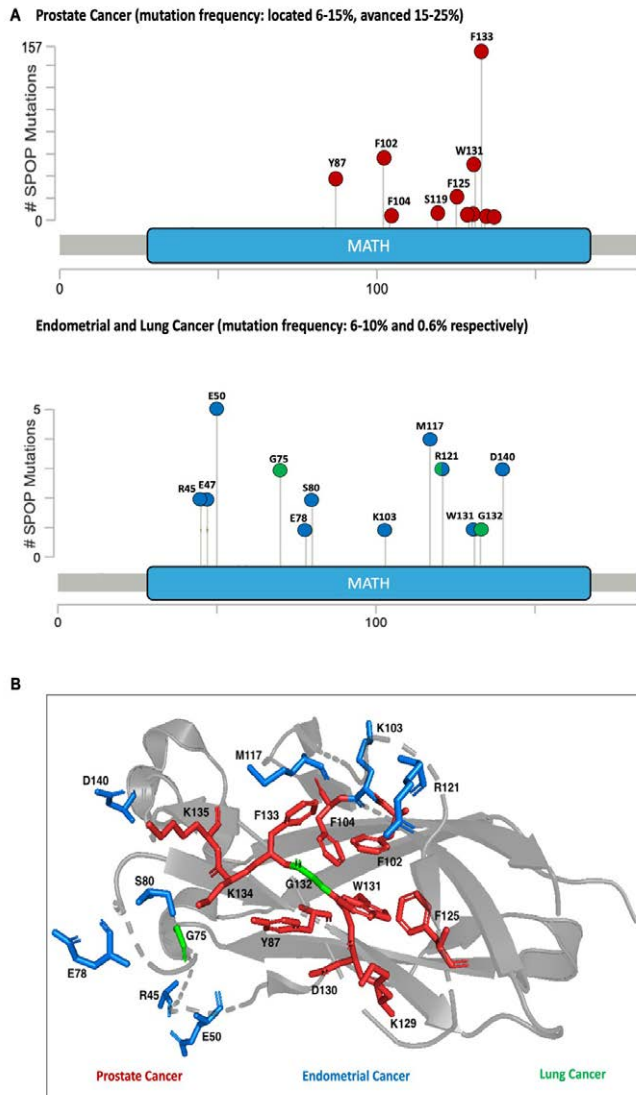


Figure 2. Point mutations of the MATH domain in SPOP in prostate, endometrial, and lung cancer. A. Mutation frequency, mutation hot spots, and number of mutations reported in prostate cancer (top), and endometrial and lung cancer (bottom) with clinical impact on the disease. B. Crystal structure of the MATH domain with missense point mutations, relevant in different types of cancer. Residues are marked with different colors depending on the type of cancer: prostate cancer (red), endometrial cancer (blue), and lung cancer (green). Endometrial cancer mutations include loss and gain of function.

Other substrates are also increased in EC, such as the estrogen receptor alpha (ER α), which increases its transactivation (5), and the expression of the transcription factor ZBTB3, a substrate that accumulates and generates a positive regulation on Sonic hedgehog (SHH), which in turn promotes tumor proliferation and survival (Figure 3) (45).

Proteins from the bromodomain family and the extraterminal BET domain, such as BDR2, BDR3, and BDR4, have also been related to PCa and EC. These proteins increase their stability by mutations in some SPOP residues in PCa, while in EC their amount decreases due to the role of SPOP as an oncogene, which will be discussed later (80).

In the case of NSCLC, an increase in two substrates has been observed: NAD-dependent deacetylase sirtuin 2 (SIRT2), which favors tumor proliferation (51) and FADD, which regulates the NF- κ B activity and is associated with an unfavorable prognosis (Figure 3) (12).

There are other genetic changes in PCa related to mutated SPOP, such as somatic deletions in 5q21 and 6q21 (60,81). Locus 5q21 contains the CHD1 gene, which encodes for helicase with DNA-binding chromodomain, involved in regulating gene transcription through chromatin interaction and remodeling (38), and in genomic stability (82). Moreover, locus 6q21 contains the forkhead box O3 gene (FOXO3), which acts as a regulatory transcription factor of genes necessary for cell death, so its loss is related to PCa carcinogenesis and progression (38). This could mean that the effects of SPOP mutations are synergetic with those of these genes or others located in these regions.

Loss of SPOP function also affects DNA repair (62). In LC and PCa, a high genomic instability has been found, related to a deficiency in HR, a decrease in the recruitment of RAD51, and an increase in NHEJ (60-62). In LC, the decrease in SPOP expression also affects DDR, increases apoptosis, and activates cell cycle control points induced by ionizing radiation (61), and in PCa leads to replicative stress and cell cycle deregulation. In PCa, the F133V mutant generates a deficiency in the expression of BRCA2, ATR, CHK1, RAD51, TDP1, TDP2, and MRE11, which are essential enzymes for DNA repair (62,83,84).

5.1.2 Low levels of SPOP expression

Low SPOP expression has been found in breast cancer (BC), colorectal cancer (CRC) and liver cancer (HCC), associated with increased substrate expression (Figure 3), and even though point mutations have also been found, these have not been associated with loss of function or changes in SPOP expression (33,39,53,70,85,86).

In BC, low SPOP levels cause overexpression of the progesterone receptor (PR), favoring cell cycle progression and activation of ERK1/2 (39) and breast

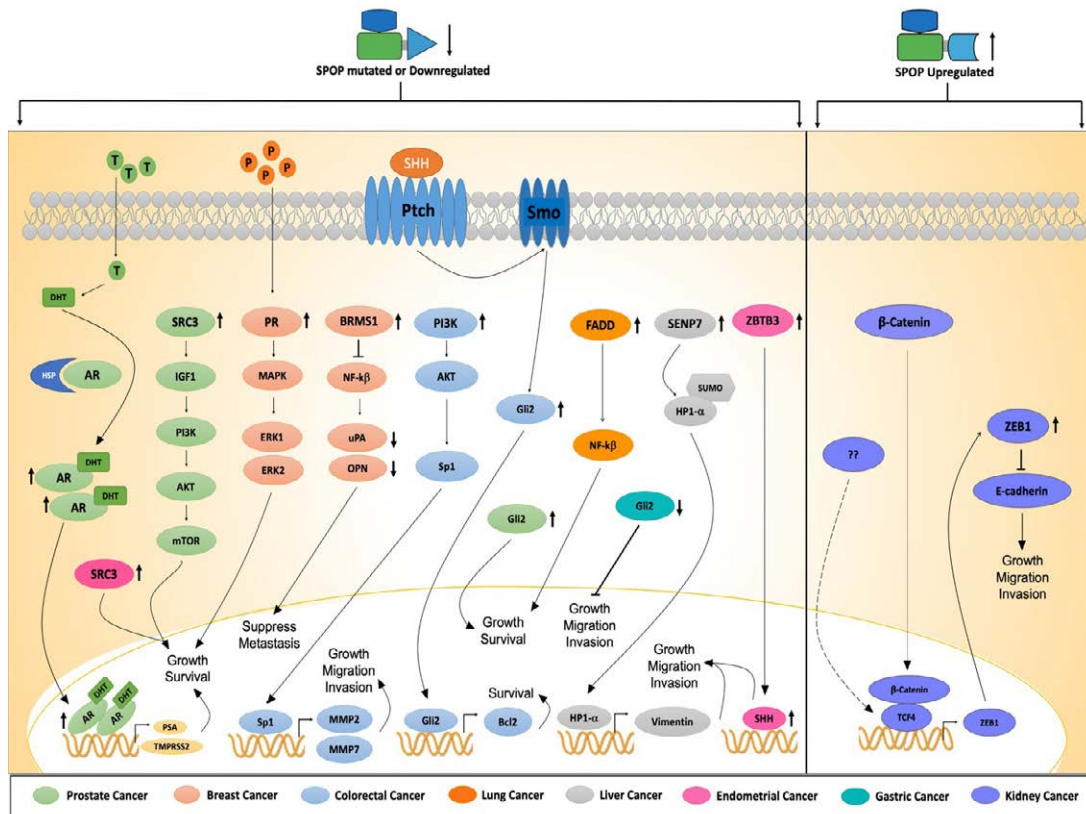


Figure 3. Signaling pathways compromised by SPOP alterations in different types of cancer. The signaling pathways presented here involve proteins that are SPOP substrates and are associated with increased or decreased growth, survival, migration, and invasion. The arrows next to these proteins indicate the following: upward arrows show overexpression and downward arrows show low expression. Pathway components are marked in colors according to the type of cancer in which their involvement has been demonstrated. Prostate cancer: AR pathway and SRC3/PI3K/Akt pathway. Breast cancer: PR pathway and metastasis suppressor 1 (BRMS1) pathway. Colorectal cancer: PI3K/Akt/Sp1 and Hedgehog pathways. Lung cancer: FAS-associated protein with death domain (FADD)/NF- κ B pathway. Liver cancer: SENP7 pathway. Endometrial cancer: Pathway associated with ZBTB3 and increase in SRC3. Gastric cancer: Hedgehog pathway. Kidney cancer: Pathway associated with ZEB1. T (testosterone), DHT (dihydrotestosterone), SRC3 (steroid receptor coactivator 3), IGF-1 (insulin growth factor type 1), P (progesterone), MAPK (mitogen-activated protein kinase), uPA (urokinase-type plasminogen activator), OPN (osteopontin), MMP2/7 (metalloproteinases 2/7), SHH (Sonic hedgehog protein), Ptch (Patched), Smo (Smoothered), Gli2 (glioma-associated oncogene 2), SUMO (small ubiquitin-like modifier), HP1- α (heterochromatin protein 1 alpha), TCF4 (transcription factor 4).

cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1), which inhibits activation of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and osteopontin (OPN), promoting the onset and progression of this type of cancer (Figure 3) (33).

In CRC, the PI3K/Akt pathway that increases the levels of metalloproteinases is activated, promoting tumor proliferation and migration (86,87). Furthermore, Gli2 is also overexpressed causing an increase in the levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2, which favors the inhibition of cell death (Figure 3) (88).

In HCC, SENP7 is increased, which in turn, induced by HP1- α , rises vimentin levels, and this triggers processes of migration, invasion, and metastasis (Figure 3) (53).

SENP7 is responsible for mediating epigenetic silencing in PCa (18), and invasion in BC (89).

5.1.3 SPOP overexpression

SPOP protein has been found highly expressed in gastric cancer (GC), and in this model acts as a TSG, since it has been related to the inhibition of the Hedgehog signaling pathway through the accelerated degradation of its Gli2 substrate (Figure 3), decreasing the processes of tumor proliferation, migration, and invasion (37); in addition, it has been found that SPOP suppresses the growth of cancer stem cells and reduces their power (90).

5.2 SPOP as an oncogene

5.2.1 SPOP overexpression

In clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), SPOP is overexpressed and accumulates in the cytoplasm and increases degradation of PTEN, DUSP6, DUSP7, DAXX, Gli2, and LATS1 proteins, leading to a higher proliferation, survival, invasion, and apoptosis processes (24,58,91) and it can also increase the expression of β -catenin and transcription factor 4 (TCF4), which positively regulate transcription factor ZEB1, an inducer of mesenchymal-epithelial transition (MET), favoring migration and invasion (Figure 3) (92).

BET proteins are underexpressed in EC as a result of the gain of function of SPOP due to mutations in residues E47, E50, E78, S80, M117, and D140 (Figure 2) (80). On the other hand, BET proteins are overexpressed in PCa. This shows how complex the role of SPOP in

carcinogenesis is. Moreover, there are reports about the dual role of SPOP in the endometrium, since both loss of function and gain of function mutations has been described.

5.3 Regulation of SPOP expression

The decrease in SPOP expression in CRC and LC has been associated with hypermethylation of the SPOP promoter or binding sites close to the SPOP promoter (Figures 4A and 4B) (88,93) and to the binding of SMAD2/3 to the same promoter (Figure 4C) (94). In GC, regulation in SPOP expression appears to be mediated by long non-coding RNA (lncRNA) ADAMTS9-AS2 (90). In ccRCC, SPOP regulation could be mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 (HIF1/2), which increase SPOP levels, generating accumulation in cells (Figure 4D) (91). It has also been identified that the miR-520/372/373 family joins a 3'-UTR region of SPOP by

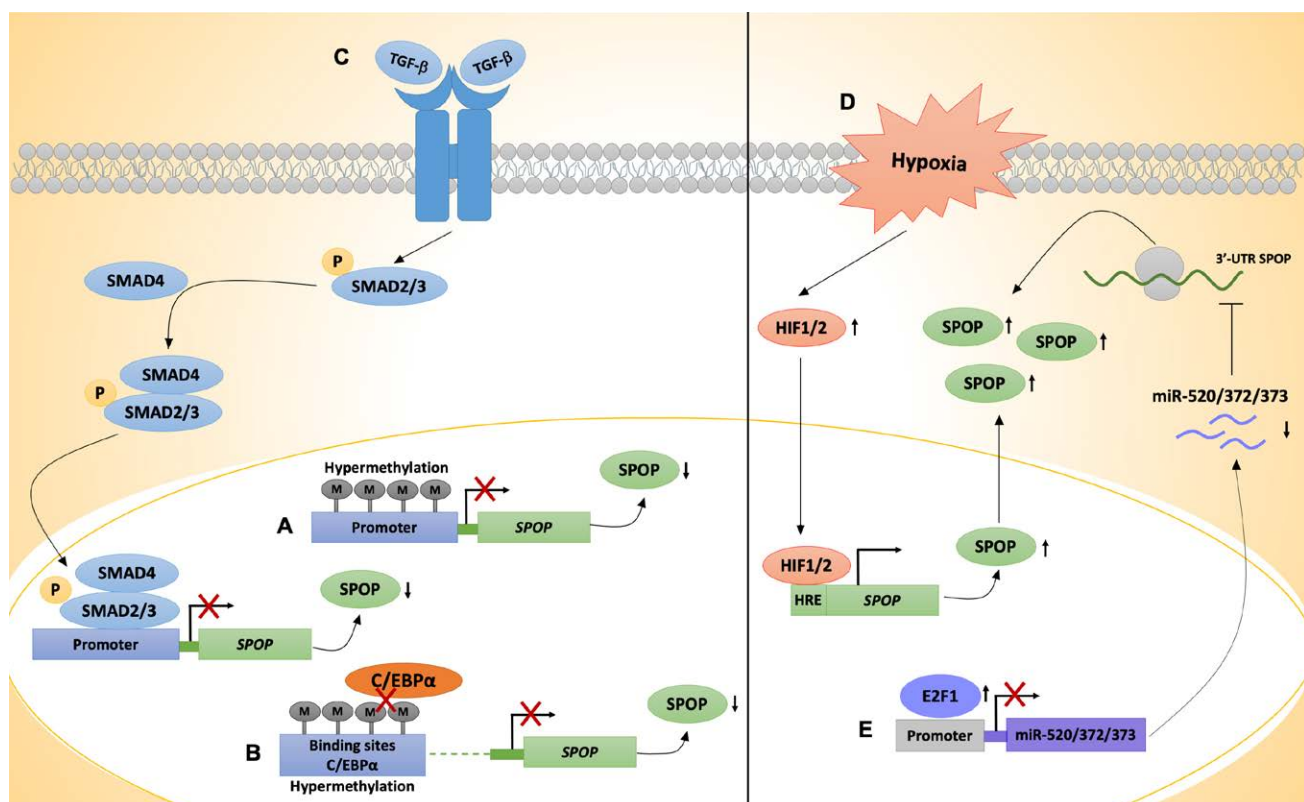


Figure 4. Regulatory mechanisms of SPOP expression. A. Hypermethylation in the SPOP promoter region. B. Hypermethylation at C/EBP α binding sites close to the SPOP promoter. C. Binding of TGF- β to its receptor leads to the binding of phosphorylated SMAD2/3 and SMAD4 to the SPOP promoter. Mechanisms A, B, and C decrease or inhibit SPOP expression. D. Hypoxia causes an increase in hypoxia-inducible factors HIF1/2, which are attached to a hypoxia-response element (HRE) located in the SPOP sequence. E. The overexpressed E2F1 transcription factor binds to the promoter regions of miR-520/372/373, blocking their expression, preventing these miRNAs from binding to the 3'UTR SPOP sequence, preventing their negative regulation on the protein. Mechanisms D and E increase SPOP expression.

suppressing its expression; these miRNA are regulated downwards in ccRCC (Figure 4E) (95). More studies are required to know the precise mechanisms of regulation in each of these processes.

5.4 Usefulness of SPOP as a prognostic biomarker in cancer

It has been proposed that SPOP could be a prognostic biomarker in some types of cancer. Its role in PCa is controversial, some studies reveal that patients with mutated SPOP or with low protein expression have shorter biochemical and clinical progression free survival, compared to patients without the mutation (27,69,96); however, in other studies mutated SPOP has been associated with a favorable prognosis, finding a lower frequency of positive margins, extraprostatic extension, and invasion of seminal vesicles in radical prostatectomy, in addition to higher metastatic-free survival, particularly in high preoperative PSA patients (67,68,97). More PCa studies are needed to analyze the effect of other variables, such as age, pathological condition, Gleason score, or ethnicity, in the prognosis when the mutation is present.

In CRC, HCC, and NSCLC, the decrease in SPOP levels seems to be involved in a worse prognosis of the disease associated with poor cell differentiation, distant metastasis, advanced TNM and shorter overall survival (53,86-88,98). In the same sense, SPOP overexpression in patients with GC is associated with a good prognosis, given that less metastasis in lymph nodes, greater histological differentiation, and less advanced TNM staging are evident (37,99). In contrast, in ccRCC, SPOP overexpression is related to a high histological grade and tumors with local invasion or metastasis, as well as with a shorter recurrence-free survival and advanced stage of the disease (92,100,101).

5.5 SPOP as a potential therapeutic target

In ccRCC, characterized with an overexpression of SPOP, therapeutic modulators such as miR-520/372/373, could be implemented as pharmacological agents for patients with this type of cancer, since it inhibits SPOP translation and decrease tumor size and metastasis (91,95). Also, other small molecules has been proposed to bind to cytoplasmic SPOP, preventing its interaction with substrates such as PTEN or DUSP7 in ccRCC and increasing the cell viability (Figure 5A) (102-104).

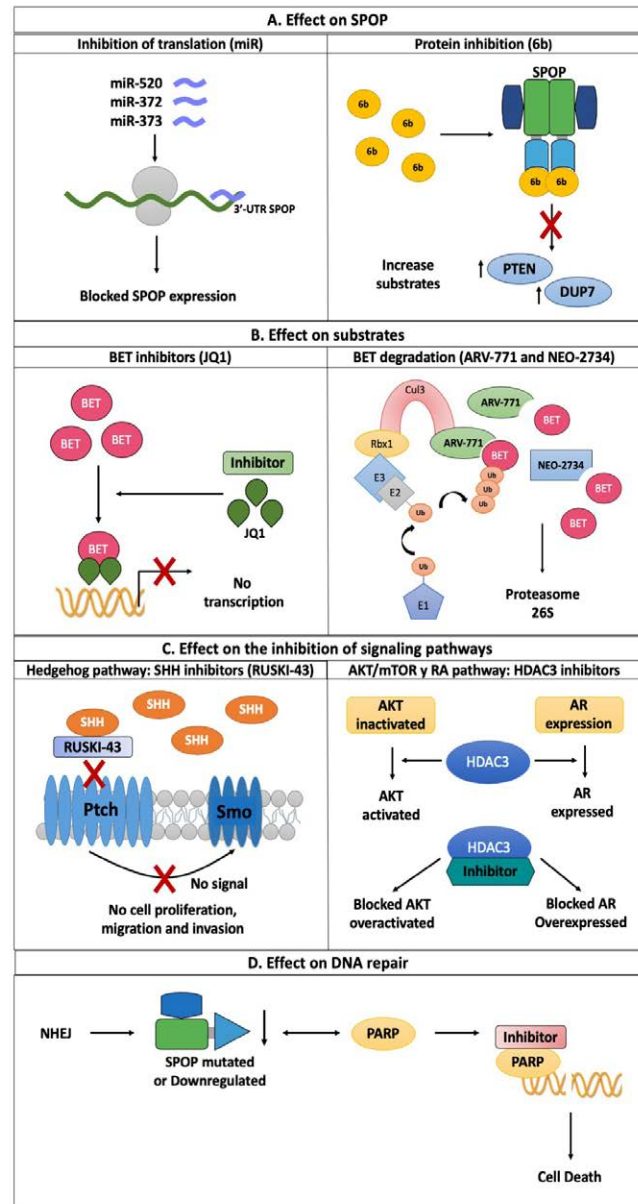


Figure 5. Possible therapeutic interventions in tumors with SPOP alterations, according to action mechanisms. A. Inhibition of SPOP expression by miRNAs or small molecules (6b) that bind to the MATH (light blue) domain of SPOP and prevent substrate degradation. B. Effect on SPOP substrates: Inhibitors of its function (JQ1 inhibits BET proteins) or molecules that promote its degradation (PROTAC ARV-771 and NEO2734 promote BET degradation). C. Inhibition of signaling pathways activated by alteration in SPOP (RUSK1-43 inhibits the Hedgehog pathway and the AKT/mTOR and AR pathways by using HDAC3 inhibitors). D. Because of the effect of SPOP on DNA damage, PARP inhibitors may be used to generate effects on DNA repair, inducing cell death.

In those cases, in which mutations or underexpressed SPOP leads to increased substrates levels, as in EC, inhibitors of BET proteins, such as JQ1 or small molecules called proteolysis targeting chimeras (PROTAC) has been used and may favor patients with overexpressed AR or BET proteins. The designed chimera, ARV-771, has been showing great efficacy against BRD4 with suppression of AR levels and its signaling, leading to tumor regression; also the agent NEO2734, has been proposed as a new BET inhibitor, but its anticancer efficacy on patients is still under study (Figure 5B) (105-109).

It is also possible to block signaling pathways by inhibiting effectors such as the SHH protein by using the RUSKI-43 inhibitor as a therapeutic agent in EC, which suppresses proliferation, migration, and invasion (45,80). In the case of patients with aberrant activation of the AKT/mTOR and AR pathways in PCa, it was found that inhibition of histone deacetylase 3 (HDAC3) can target these pathways, decreasing their activation and suppressing tumor growth in organoids of patients with these characteristics (Figure 5C) (110).

Therapies that affect DNA repair, such as poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, could benefit patients with PCa and LC, in which repair has also been affected with SPOP mutations (Figure 5D) (60).

Another study showed that patients with metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) with SPOP mutations and/or CHD1 deletions, have a higher response rate to treatment with abiraterone, an androgen synthesis inhibitor, as compared to cases lacking these alterations; however, prospective clinical trials are required to validate this response to treatment (76).

6. SPOPL and cancer

Association and clinical relevance of SPOPL in medulloblastoma have been found. The expression of this isoform is reduced in 75% of biopsies analyzed, and this expression can be related to the level of cell differentiation and the 5-year cumulative survival when compared to patients with increased expression. This suggests that SPOPL could function as a biomarker of poor prognosis in patients with medulloblastoma (23).

Conclusion

Evidence shows that SPOP is a multifunctional adaptor

protein, which plays a very important role in maintaining and regulating cell cycle, cell proliferation, response to DNA damage, epigenetic control, and transcriptional control, among others, through ubiquitination and degradation of a large number of substrates. Mutations or changes in the expression of the protein, which trigger tumor progression are evident in different types of cancer, showing the role of SPOP as a tumor suppressor gene or oncogene, and this has been associated with clinicopathological characteristics, which allows considering SPOP as a prognostic biomarker with potential targeted therapies. Given that the adapter protein acts differently in different types of cancer, also depending on the substrates, it is important to do further research on the molecular and biochemical mechanisms involved in carcinogenesis generated by SPOP, to improve understanding of its role in each of these malignancies, aiming at a better classification and association with outcomes.

Bibliography

1. Soave CL, Guerin T, Liu J, Dou QP. Targeting the ubiquitin-proteasome system for cancer treatment: discovering novel inhibitors from nature and drug repurposing. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(4):717-36.
2. Errington WJ, Khan MQ, Bueler SA, Rubinstein JL, Chakrabarty A, Privé GG. Adaptor protein self-assembly drives the control of a cullin-RING ubiquitin ligase. *Structure.* 2012;20(7):1141-53.
3. Blattner M, Liu D, Robinson BD, Huang D, Poliakov A, Gao D, et al. SPOP Mutation Drives Prostate Tumorigenesis In Vivo through Coordinate Regulation of PI3K/mTOR and AR Signaling. *Cancer Cell [Internet].* 2017;31(3):436-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.004>
4. Chuandong, Rajapakshe, Shrijal S. Androgen receptor is the key transcriptional mediator of the tumor suppressor SPOP in prostate cancer. *Cancer.* 2015;74(19):5631-43.
5. Zhang P, Gao K, Jin X, Ma J, Peng J, Wumaier R, et al. Endometrial cancer-associated mutants of SPOP are defective in regulating estrogen receptor- α protein turnover. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1687.
6. Petrovics G, Price DK, Lou H, Chen Y, Garland L, Bass S, et al. Increased frequency of germline BRCA2 mutations associates with prostate cancer metastasis in a racially diverse patient population. *Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet].* 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-018-0114-1>
7. Janouskova H, El Tekle G, Bellini E, Udeshi ND, Rinaldi A, Ulbricht A, et al. Opposing effects of cancer-Type-specific SPOP mutants on BET protein degradation and sensitivity to BET inhibitors. *Nat Med [Internet].* 2017;23(9):1046-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4372>

8. Dai X, Gan W, Li X, Wang S, Zhang W, Huang L, et al. Prostate cancer - associated SPOP mutations confer resistance to BET inhibitors through stabilization of. *Nat Publ Gr*. 2017 Sep;23(9):1063-1071. doi: 10.1038/nm.4378.
9. Wu F, Dai X, Gan W, Wan L, Li M, Mitsiades N, et al. Prostate cancer-associated mutation in SPOP impairs its ability to target Cdc20 for poly-ubiquitination and degradation. 2018;207-14.
10. Papers JBC, Doi M, Kwon JE, La M, Oh KH, Oh YM, et al. BTB Domain-containing Speckle-type POZ Protein (SPOP) Serves as an Adaptor for Ubiquitination by Cul3-based Ubiquitin Ligase. 2006;281(18):12664-72.
11. Mahmud I, Liao D. DAXX in cancer: phenomena, processes, mechanisms and regulation. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(15):7734-52.
12. Luo J, Chen B, Gao CX, Xie HK, Han CN, Zhou CC. SPOP promotes FADD degradation and inhibits NF- κ B activity in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2018;504(1):289-94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.176>
13. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013;153(3):666-77.
14. Bouchard JJ, Otero JH, Scott DC, Salvatella X, Schulman BA, Mittag T, et al. Cancer Mutations of the Tumor Suppressor SPOP Disrupt the Formation of Active , Phase-Separated Article Cancer Mutations of the Tumor Suppressor SPOP Disrupt the Formation of Active , Phase-Separated Compartments. *Mol Cell* [Internet]. 2018;72(1):19-36.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.027>
15. Cheng F, Zeng C, Zeng L, Wu C, Chen Y. The association of speckle-type POZ protein with lymph node metastasis and prognosis in cancer patients: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(40).
16. Hernández-Llodrà S, Segalés L, Safont A, Juanpere N, Lorenzo M, Fumadó L, et al. SPOP and FOXA1 mutations are associated with PSA recurrence in ERG wt tumors, and SPOP downregulation with ERG-rearranged prostate cancer. *Prostate*. 2019;79(10):1156-65.
17. Zhang D, Wang H, Sun M, Yang J, Zhang W, Han S, et al. Speckle-type POZ protein, SPOP, is involved in the DNA damage response. *Carcinogenesis*. 2014;35(8):1691-7.
18. Zhu H, Ren S, Bitler BG, Aird KM, Tu Z, Skordalakes E, et al. SPOP E3 Ubiquitin Ligase Adaptor Promotes Cellular Senescence by Degrading the SENP7 deSUMOylase. *Cell Rep*. 2015;13(6):1183-93.
19. (NIH) NL of M. PubMed [Internet]. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. SciELO. Scientific Electronic Library Online (SciELO) [Internet]. 2020. Available from: <https://scielo.org/es/>
21. Nagai Y, Kojima T, Muro Y, Hachiya T, Nishizawa Y, Wakabayashi T, et al. Identification of a novel nuclear speckle-type protein, SPOP. *FEBS Lett* [Internet]. 1997;418(1-2):23-6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01340-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01340-9)
22. NCBI. SPOP speckle type BTB/POZ protein [Homo sapiens (human)]. 2019.
23. Hu Y, Yang L, Zhang M, Huang Z, Lin J, Zhang N. Expression and clinical relevance of SPOPL in medulloblastoma. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3051-6.
24. Zhuang M, Calabrese MF, Liu J, Waddell MB, Hammel M, Miller DJ, et al. Structures of SPOP-Substrate Complexes: Insights into Molecular Architectures of BTB-Cul3 Ubiquitin Ligases. *Mol Cell*. 2010;36(1):39-50.
25. Zhang P, Wang D, Zhao Y, Ren S, Gao K, Ye Z, et al. Intrinsic BET inhibitor resistance in SPOP -mutated prostate cancer is mediated by BET protein stabilization and AKT - mTORC1 activation. *Aug 2017; 23(9):1055-1062*.
26. Nicole Jung-Eun Kim, Victoria Breckwich Vásquez, Elizabeth Torrese, R. M., Bud Nicola and CK. Multiple weak linear motifs enhance recruitment and processivity in SPOP-mediated substrate ubiquitination. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-48.
27. Marzahn MR, Marada S, Lee J, Nourse A, Kenrick S, Zhao H, et al. Higher-order oligomerization promotes localization of SPOP to liquid nuclear speckles . *EMBO J*. 2016;35(12):1254-75.
28. Cuneo MJ, Mittag T. The ubiquitin ligase adaptor SPOP in cancer. *FEBS J*. 2019;286(20):3946-58.
29. Bulatov E, Ciulli A. Targeting Cullin-RING E3 ubiquitin ligases for drug discovery: structure, assembly and small-molecule modulation. *Biochem J* [Internet]. 2015;467(3):365-86. Available from: <http://biochemj.org/lookup/doi/10.1042/BJ20141450>
30. Ma J, Chang K, Peng J, Shi Q, Gan H, Gao K, et al. SPOP promotes ATF2 ubiquitination and degradation to suppress prostate cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):1-13.
31. Geng C, Kaochar S, Li M, Rajapakse K, Dong J, Foley C, et al. SPOP regulates prostate epithelial cell proliferation and promotes ubiquitination and turnover of cMYC oncoprotein. 2018;36(33):4767-77.
32. Theurillat JP, Udeshi ND, Errington WJ, Baca SC, Pop M, Wild PJ, et al. Ubiquitylome analysis identifies dysregulation of effector substrates in SPOP-mutant prostate cancer. 2014;346(6205):85-9.
33. Kim B, Jin H, Eun K, Jung M, Soo I, Kim D, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) is destabilized by the Cul3 - SPOP E3 ubiquitin ligase complex. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2011;415(4):720-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.154>
34. Tan P, Xu Y, Du Y, Wu L, Guo B, Huang S, et al. SPOP suppresses pancreatic cancer progression by promoting the degradation of NANOG. *Cell Death Dis*. 2019;10(11).
35. Jeffrey R. Wozniak, Ph.D., Edward P. Riley, Ph.D., Michael E. Charness MD. SPOP Promotes Nanog Destruction to Suppress Stem Cell Traits and Prostate Cancer Progression. *Physiol Behav*. 2019;176(1):139-48.
36. Wang X, Jin J, Wan F, Zhao L, Chu H, Chen C, et al. AMPK Promotes SPOP-Mediated NANOG Degradation to Regulate Prostate Cancer

- Cell Stemness. *Dev Cell* [Internet]. 2019;48(3):345-360.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.11.033>
37. Zeng C, Wang Y, Lu Q, Chen J, Zhang J, Liu T, et al. SPOP suppresses tumorigenesis by regulating Hedgehog/Gli2 signaling pathway in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):1-12.
38. Christopher E, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat J, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. 2014;44(6):685-9.
39. Gao K, Jin X, Tang Y, Ma J, Peng J, Yu L, et al. Tumor suppressor SPOP mediates the proteasomal degradation of progesterone receptors (PRs) in breast cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):3210-20.
40. Fong K wing, Zhao JC, Song B, Zheng B, Yu J. TRIM28 protects TRIM24 from SPOP-mediated degradation and promotes prostate cancer progression. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-07475-5>
41. Groner AC, Cato L, Tribolet-hardy J De, Bernasocchi T, Melchers D, Houtman R, et al. TRIM24 is an oncogenic transcriptional activator in prostate cancer. 2017;29(6):846-58.
42. An J, Ren S, Murphy SJ, Dalangood S, Chang C, Pang X, et al. Truncated ERG Oncoproteins from TMPRSS2-ERG Fusions Are Resistant to SPOP-Mediated Proteasome Degradation. *Mol Cell* [Internet]. 2015;59(6):904-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.025>
43. Gan W, Dai X, Lunardi A, Li Z, Inuzuka H, Liu P, et al. SPOP Promotes Ubiquitination and Degradation of the ERG Oncoprotein to Suppress Prostate Cancer Progression. *Mol Cell* [Internet]. 2015;59(6):917-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.026>
44. Coquenlorge S, Yin WC, Yung T, Pan J, Zhang X, Mo R, et al. GLI2 Modulated by SUFU and SPOP Induces Intestinal Stem Cell Niche Signals in Development and Tumorigenesis. *Cell Rep* [Internet]. 2019;27(10):3006-3018.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.016>
45. Jin X, Wang J, Li Q, Zhuang H, Yang J, Lin Z, et al. SPOP targets oncogenic protein ZBTB3 for destruction to suppress endometrial cancer. 2019;9(12):2797-812.
46. Yuan LJ, Long ZQ, Xiang XL, Tang LS, Yin L, Xiao Y, et al. SPOP suppresses prostate cancer through regulation of CYCLIN E1 stability. *Cell Death Differ* [Internet]. 2019;1156-68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-018-0198-0>
47. Shi Q, Zhu Y, Ma J, Chang K, Ding D, Bai Y, et al. Prostate Cancer-associated SPOP mutations enhance cancer cell survival and docetaxel resistance by upregulating Caprin1-dependent stress granule assembly. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1-14.
48. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2018 Mar 1];1863(6):1238-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488916300416>
49. Lund AH, Stoop P Van Der, Boutsma E, Muijters I. Stable X chromosome inactivation involves the PRC1 Polycomb complex and requires histone MACROH2A1 and the CULLIN3 SPOP ubiquitin E3 ligase. 2005;102(21):7635-40.
50. Zhu K, Lei PJ, Ju LG, Wang X, Huang K, Yang B, et al. SPOP-containing complex regulates SETD2 stability and H3K36me3-coupled alternative splicing. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(1):92-105.
51. Luo J, Bao Y chen, Ji X xiu, Chen B, Deng Q fang, Zhou S wen. SPOP promotes SIRT2 degradation and suppresses non-small cell lung cancer cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2017;483(2):880-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.027>
52. Zhang J, Bu X, Wang H, Zhu Y, Geng Y, Nihira NT, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. Vol. 553, *Nature*. 2018. 91-95 p.
53. Ji P, Liang S, Li P, Xie C, Li J, Zhang K, et al. Speckle-type POZ protein suppresses hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via ubiquitin-dependent proteolysis of SUMO1/sentrin specific peptidase 7. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2018;502(1):30-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.115>
54. Ostertag MS, Messias AC, Sattler M. The Structure of the SPOP-Pdx1 Interface Reveals Insights into the Phosphorylation-Dependent Binding Regulation. *Struct Des* [Internet]. 2019;27(2):327-334.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.str.2018.10.005>
55. Claiborn KC, Sachdeva MM, Cannon CE, Groff DN, Singer JD, Stoffers DA. Pci1 modulates Pdx1 protein stability and pancreatic B cell function and survival in mice. 2010;120(10):3713-21.
56. Li Q, Wang F, Wang Q, Zhang N, Zheng J, Zheng M, et al. SPOP promotes ubiquitination and degradation of MyD88 to suppress the innate immune response. *PLOS Pathog* [Internet]. 2020;16(5):e1008188. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008188>
57. Hu YH, Wang Y, Wang F, Dong YM, Jiang WL, Wang YP, et al. SPOP negatively regulates Toll-like receptor-induced inflammation by disrupting MyD88 self-association. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020;(March). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0411-1>
58. Wang L, Lin M, Chu M, Liu Y, Ma J, He Y, et al. SPOP Promotes Ubiquitination and Degradation of LATS1 to Enhance Kidney Cancer Progression. *EBioMedicine* [Internet]. 2020;56:102795. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102795>
59. Guillaumot M, Ouazia D, Dolgalev I, Yeung ST, Kourtis N, Dai Y, et al. The E3 ubiquitin ligase SPOP controls resolution of systemic inflammation by triggering MYD88 degradation. *Nat Immunol* [Internet]. 2019;20(9):1196-207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0454-6>
60. Boysen G, Barbieri CE, Prandi D, Blattner M, Chae SS, Dahija A, et al. SPOP mutation leads to genomic instability in prostate cancer. *Elife*. 2015;4(September):1-4.

61. Dong Y, Zhang D, Cai M, Luo Z, Zhu Y, Gong L, et al. SPOP regulates the DNA damage response and lung adenocarcinoma cell response to radiation. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2019;9(7):1469-83. Available from: www.ajcr.us/
62. Hjorth-Jensen K, Maya-Mendoza A, Dalgaard N, Sigurdsson JO, Bartek J, Iglesias-Gato D, et al. SPOP promotes transcriptional expression of DNA repair and replication factors to prevent replication stress and genomic instability. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(18):9484-95.
63. Gschweidl M, Ulbricht A, Barnes CA, Enchev RI, Stoffel-Studer I, Meyer-Schaller N, et al. A SPOPL/cullin-3 ubiquitin ligase complex regulates endocytic trafficking by targeting EPS15 at endosomes. *Elife*. 2016;5(MARCH2016):1-26.
64. Lan X, Khandros E, Huang P, Peslak SA, Bhardwaj SK, Grevet JD, et al. The E3 ligase adaptor molecule SPOP regulates fetal hemoglobin levels in adult erythroid cells. *Blood Adv*. 2019;3(10):1586-97.
65. Nabais Sá MJ, El Tekle G, de Brouwer APM, Sawyer SL, del Gaudio D, Parker MJ, et al. De Novo Variants in SPOP Cause Two Clinically Distinct Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet*. 2020;106(3):405-11.
66. Gallo M Le, Hara AJO, Rudd ML, Urlick ME, Nancy F, Neil NJO, et al. Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. 2013;44(12):1310-5.
67. Shoag J, Liu D, Ma X, Oromendia C, Christos P, Ballman K, et al. Prognostic value of the SPOP mutant genomic subclass in prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2020;000:1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.02.011>
68. Liu D, Takhar M, Alshalalfa M, Erho N, Shoag J, Jenkins RB, et al. Impact of the SPOP Mutant Subtype on the Interpretation of Clinical Parameters in Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1-13.
69. Blattner M, Lee DJ, Reilly CO, Park K, Macdonald TY, Khani F, et al. SPOP Mutations in Prostate Cancer across Demographically Diverse Patient Cohorts. 2014;16(1):14-20.
70. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), Princess Margaret Cancer Centre in Toronto, Children's Hospital of Philadelphia TH in the N and BU in A. cBioPortal for Cancer Genomics [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cbioportal.org/>
71. Catalogue of Somatic Mutation in Cancer COSMIC. SPOP Gene [Internet]. 2020 [cited 2018 Mar 10]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?coords=b-p%3AAA&wgs=off&id=6661&ln=SPOP&start=1&end=375>
72. Lythgoe C, Dynda D, Alanee S. Identification of a novel germline SPOP mutation in a family with hereditary prostate cancer. *Prostate Cancer Sci Clin Pract Second Ed*. 2016;74(9):141-7.
73. Adam Abeshouse, Jaeil Ahn, Rehan Akbani AA. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163:1011-25.
74. Yuan J, Kensler KH, Hu Z, Zhang Y, Zhang T, Jiang J, et al. Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. *PLoS Genet* [Internet]. 2020;16(2):1-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1008641>
75. Khani F, Mosquera JM, Park K, Blattner M, Reilly O, Macdonald TY, et al. Evidence for Molecular Differences in Prostate Cancer between African American and Caucasian Men. *Clin Cancer Res*. 2015;20(March 2012):4925-34.
76. Riisnaes R, Crespo M, Zafeiriou Z, Sumanasuriya S, Bianchini D, Hunt J, et al. SPOP-Mutated/CHD1-Deleted Lethal Prostate Cancer and Abiraterone Sensitivity. *Clin Cancer Res*. 2019;24(22):5585-93.
77. Zhao S, Choi M, Overton JD, Bellone S, Roque DM, Cocco E, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(8):2916-21.
78. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014;60(1):98-110.
79. Torres-Arzuay MI, De Mora JF, Yuan J, Vazquez F, Bronson R, Rue M, et al. High tumor incidence and activation of the PI3K/AKT pathway in transgenic mice define AIB1 as an oncogene. *Cancer Cell*. 2004;6(3):263-74.
80. Ostertag MS, Hutwelker W, Plettenburg O, Sattler M, Popowicz GM. Structural Insights into BET Client Recognition of Endometrial and Prostate Cancer-Associated SPOP Mutants. *J Mol Biol* [Internet]. 2019;431(11):2213-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.017>
81. Cramer LR y S. SPOP the mutation. *Elife*. 2015;4:e11760:1-4.
82. Shenoy TR, Boysen G, Wang MY, Xu QZ, Guo W, Koh FM, et al. CHD1 loss sensitizes prostate cancer to DNA damaging therapy by promoting error-prone double-strand break repair. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(7):1495-507.
83. Bezawy R El, Tripari M, Percio S, Cicchetti A, Tortoreto M, Stucchi C, et al. SPOP deregulation improves the radiation response of prostate cancer models by impairing DNA damage repair. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1-15.
84. Watanabe R, Maekawa M, Hieda M, Taguchi T, Miura N, Kikugawa T, et al. SPOP is essential for DNA-protein cross-link repair in prostate cancer cells: SPOP-dependent removal of topoisomerase 2A from the topoisomerase 2A-DNA cleavage complex. *Mol Biol Cell*. 2020;31(6):478-90.
85. Sizemore GM, Pitarresi JR, Balakrishnan S, Ostrowski MC. The ETS family of oncogenic transcription factors in solid tumours. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017;17(6):337-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2017.20>
86. Xu J, Wang F, Jiang H, Jiang Y, Chen J, Qin J. Properties and Clinical Relevance of Speckle-Type POZ Protein in Human Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(8):1484-96.
87. Zhang S, Xiao J, Chai Y, Hong Z, Liu Z, Yuan R, et al. Speckle - Type POZ Protein Down - Regulates Matrix Metalloproteinase 2 Expression via Sp1 / PI3K / Akt Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4884-4>

88. Zhi X, Tao J, Zhang L, Tao R, Ma L, Qin J. Silencing speckle-type POZ protein by promoter hypermethylation decreases cell apoptosis through upregulating hedgehog signaling pathway in colorectal cancer. *Cell Death Dis* [Internet]. 2016;7(12):1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2016.435>
89. Bawa-Khalife T, Lu LS, Zuo Y, Huang C, Dere R, Lin FM, et al. Differential expression of SUMO-specific protease 7 variants regulates epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(43):17466-71.
90. Wang F, Tang C, Xu D, Tang Y, Jiang Y, Gao X, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 suppresses the proliferation of gastric cancer cells and the tumorigenicity of cancer stem cells through regulating SPOP. *J Cell Mol Med*. 2020;(August 2019):1-9.
91. Li G, Ci W, Karmakar S, Chen K, Dhar R, Fan Z, et al. SPOP Promotes Tumorigenesis by Acting as a Key Regulatory Hub in Kidney Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2014;25(4):455-68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.007>
92. Zhao W, Zhou J, Deng Z, Gao Y, Cheng Y. SPOP promotes tumor progression via activation of catenin/TCF4 complex in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2016;49(3):1001-8.
93. Yao S, Chen X, Chan J, Guan Y, Liu Y, Chen J, et al. Speckle-type POZ protein functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer due to DNA methylation. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2018;18(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0711-z>
94. Jiao C, Meng T, Zhou C, Wang X, Wang P, Lu M, et al. TGF- β signaling regulates SPOP expression and promotes prostate cancer cell stemness. 2020;12:1-14.
95. Ding M, Lu X, Wang C, Zhao Q, Ge J, Xia Q, et al. The E2F1-miR-520/372/373-SPOP axis modulates progression of renal carcinoma. *Cancer Res*. 2018;78(24):6771-84.
96. García-Flores M, Casanova-Salas I, Rubio-Briones J, Calatrava A, Domínguez-Escrig J, Rubio L, et al. Clinico-pathological significance of the molecular alterations of the SPOP gene in prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):2994-3002.
97. Acosta N, Varela R, Mesa JA, Serrano López ML, Cóbbita AL, Sanabria-Salas MC. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(2):113-25.
98. Li JJ, Zhang JF, Yao SM, Huang H, Zhang S, Zhao M, et al. Decreased expression of speckle-type POZ protein for the prediction of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(3):2743-8.
99. Xu J, Wang F, Wang X, He Z, Zhu X. MiRNA-543 promotes cell migration and invasion by targeting SPOP in gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5075-82.
100. Harb OA, Elfeky MA, El Shafaay BS, Taha HF, Osman G, Harera IS, et al. SPOP, ZEB-1 and E-cadherin expression in clear cell renal cell carcinoma (cc-RCC): Clinicopathological and prognostic significance. *Pathophysiology* [Internet]. 2018;25(4):335-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.05.004>
101. Ojha R, Mandal AK. Speckle - type POZ protein as a diagnostic biomarker in renal cell carcinoma. 2018;977-82.
102. Zheng T, Yang CG. Targeting SPOP with small molecules provides a novel strategy for kidney cancer therapy. *Sci China Life Sci*. 2017;60(1):91-3.
103. Guo ZQ, Zheng T, Chen B, Luo C, Ouyang S, Gong S, et al. Small-Molecule Targeting of E3 Ligase Adaptor SPOP in Kidney Cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(3):474-84.
104. Dong Z, Wang Z, Guo Z-Q, Gong S, Zhang T, Liu J, et al. Structure-activity Relationship of SPOP Inhibitors Against Kidney Cancer. *J Med Chem*. 2020; 63(9):4849-4866. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00161>.
105. Raina K, Lu J, Qian Y, Altieri M, Gordon D, Rossi AMK, et al. PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(26):7124-9.
106. Salami J, Alabi S, Willard RR, Vitale NJ, Wang J, Dong H, et al. Androgen receptor degradation by the proteolysis-targeting chimera ARCC-4 outperforms enzalutamide in cellular models of prostate cancer drug resistance. *Commun Biol* [Internet]. 2018;1(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-018-0105-8>
107. Han X, Wang C, Qin C, Xiang W, Fernandez-Salas E, Yang CY, et al. Discovery of ARD-69 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradator of Androgen Receptor (AR) for the Treatment of Prostate Cancer. *J Med Chem*. 2019;62(2):941-64.
108. Neklesa TK, Winkler JD, Crews CM. Targeted protein degradation by PROTACs. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;174:138-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.027>
109. Yan Y, Ma J, Wang D, Lin D, Pang X, Wang S, et al. The novel BET-CBP/p300 dual inhibitor NEO2734 is active in SPOP mutant and wild-type prostate cancer. *EMBO Mol Med*. 2019;11(11):1-19.
110. Yan Y, An J, Yang Y, Wu D, Bai Y, Cao W, et al. Dual inhibition of AKT -m TOR and AR signaling by targeting HDAC 3 in PTEN - or SPOP -mutated prostate cancer . *EMBO Mol Med*. 2018;10(4):1-20.
111. Jin X, Wang J, Gao K, Zhang P, Yao L, Tang Y, et al. Dysregulation of INF2-mediated mitochondrial fission in SPOP-mutated prostate cancer. *PLoS Genet*. 2017;13(4):1-24.
112. Li K, Wu J lin, Qin B, Fan Z, Tang Q, Lu W, et al. ILF3 is a substrate of SPOP for regulating serine biosynthesis in colorectal cancer. *Cell Res* [Internet]. 2019;(June).

ARTÍCULO ORIGINAL

Melanoma Lentiginoso Acral

Revisión Narrativa de uno de los Melanomas más Frecuentes en América Latina

Acral lentiginous melanoma: Review of one of the most frequent melanomas in Latin America

John Nova^{a,b}, Álvaro Acosta^{a,c}, Alejandra Toquica^a, Sebastián Gil-Quiñones^b, Luz D. Gutiérrez^b, Aura Montero^d

Fecha de sometimiento: 21/03/2020, fecha de aceptación: 09/10/2020

Disponible en internet: 09/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.598>

Abstract

Melanoma is the cutaneous cancer with the highest mortality worldwide. Four main subtypes of cutaneous melanoma have been described: superficial spreading melanoma, nodular melanoma, lentigo maligna melanoma, and acral lentiginous melanoma. There are racial and geographical differences in the distribution and frequency of these subtypes. In Caucasians, the risk is higher to develop melanoma on skin exposed to UV radiation, either chronically or intermittently. In contrast, in Asians, African Americans, and Hispanics, there is a greater tendency towards unexposed anatomical sites (palms and soles), which is called acral lentiginous melanoma. This melanoma is usually diagnosed in advanced stages, and therefore has a worse prognosis. This review aims to provide an update on what is known about acral lentiginous melanoma, mainly describing its epidemiology, risk factors associated with genetic characteristics, and prognosis.

Keywords: Acral Lentiginous Melanoma, Latin America, melanoma.

Resumen

El melanoma es el cáncer de piel con mayor tasa de mortalidad a nivel mundial. Se han descrito 4 subtipos principales de melanoma cutáneo: el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el léntigo maligno y el melanoma lentiginoso acral. Existen diferencias raciales y geográficas en la distribución y frecuencia de estos subtipos. En caucásicos, el riesgo es mayor para melanomas de piel expuesta a radiación UV, ya sea de forma crónica o intermitente. En contraste, en asiáticos, afroamericanos e hispanos, la tendencia es mayor en sitios anatómicos no expuestos (palmas y plantas), encabezando el melanoma lentiginoso acral en una proporción mayor. Usualmente, este melanoma se diagnostica de manera tardía y en estadios avanzados, por cual se asocia con un peor pronóstico.

La presente revisión pretende brindar una visión general sobre el conocimiento del melanoma lentiginoso acral, describiendo aspectos como la epidemiología, los factores de riesgo asociados, las características genéticas y los factores pronósticos.

Palabras clave: Melanoma lentiginoso acral, Latinoamérica, melanoma.

Introducción

El melanoma lentiginoso acral (MLA) fue reportado por primera vez en 1976 por Clark, y fue descrito por Reed y colaboradores, en 1977, como un subtipo de melanoma con predilección por zonas distales tales como palmas, plantas, falanges terminales y la unidad ungular (1, 2).

El MLA, es la variante más frecuente de melanoma en poblaciones asiáticas, afrodescendientes y latinoamericanas (3, 4); a diferencia de las poblaciones blancas donde solo del 5 al 10% del total de casos diagnosticados corresponden a esta variante (5, 6). Esta infrecuencia explicaría la escasa información de MLA que se encuentra en la literatura, en comparación con otras variantes como el melanoma de extensión superficial.

^a. Clínica de Piel, Grupo Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b. Grupo Dermatología General. Hospital Universitario, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá, D. C., Colombia

^c. Profesor del Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^d. Médica, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia

Autor para correspondencia: Alejandra Toquica **Correo electrónico:** alejandratoquica@hotmail.com

Aunque los factores de riesgo para desarrollar MLA no están bien esclarecidos, se han asociado a factores como la edad, el sexo, el número de embarazos y el tabaquismo (7-10), así como factores genéticos (11, 12). Se ha sugerido una asociación con trauma, la cual, a pesar de no ser estadísticamente significativa, se continúa reportando (13-15).

Al igual que en los otros subtipos de melanoma, el diagnóstico es clínico e histopatológico, y los factores de mal pronóstico son el grosor, mediante la medición de Breslow, y la presencia de ulceración (16). Se ha sugerido que el MLA tiene un peor pronóstico comparado con otras variantes de MM; posiblemente, esto está asociado al diagnóstico tardío (17). La presente revisión pretende hacer una actualización de la epidemiología, los factores de riesgo, las características genéticas y el tratamiento del melanoma lentiginoso acral en el contexto de Latinoamérica y el mundo.

Epidemiología

La incidencia de MM en el mundo se ha incrementado durante las últimas décadas (18-20); sin embargo, ésta varía según el grupo étnico y la localización geográfica, con predilección en países con población predominantemente de piel clara. La incidencia reportada para melanoma en Australia es de 72/100.000 habitantes, siendo ésta la más alta del mundo (21). En Estados Unidos se reporta una incidencia de 19,7/100.000 habitantes según la base de datos —“SEER”— del Instituto Nacional de Cáncer (6, 19, 22). Otras poblaciones, como la europea, reportan incidencias de 9,9-29,6/100.000 casos por año (22, 23). El MM es menos frecuente en poblaciones no caucásicas como las de Sur América, América Central, el Pacífico, África y Asia, donde se reportan incidencias de menos de 4/100.000 por año (22, 23).

En cuanto a las variantes de MM, se ha establecido que en población blanca, de los 4 subtipos existentes, el más frecuente es el melanoma de extensión superficial (60-70%), seguido del melanoma nodular (15-30%), el lentigo maligno melanoma (5%) y el lentiginoso acral (5-10%) (24). Este último presenta un comportamiento epidemiológico distinto a los otros: es el menos frecuente en personas blancas caucásicas y el más frecuente en etnias de color, como lo son africanos, asiáticos e hispanos (3). En las series reportadas en Latinoamérica, el melanoma lentiginoso acral representa el 44.1% de los casos de

melanoma cutáneo en México (17), 61.2% de los casos en Perú (25), 18.6% de los casos en Chile, 7.1% de los casos en Brasil (26) y 6% de los casos en Argentina (27).

Para Colombia, los datos con respecto a MM son heterogéneos. Según el registro poblacional de Cali, la incidencia de MM por 100.000 habitantes es de 2,7 y 2,5 para hombres y mujeres respectivamente (28). La incidencia reportada para Bucaramanga es de 1,7 por cada 100.000 habitantes; la localización anatómica más afectada fue miembros inferiores (42,6%) con una proporción importante de compromiso en palmas, plantas (16%) y región subungueal (7,1%) (29). Los primeros datos del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA) reportaron un aumento en la frecuencia de pacientes diagnosticados con MM de 2,7/10.000 en el 2003 a 13/10.000 en el 2005 (30). Datos más recientes, correspondientes a los años 2012-2016, en un estudio conjunto del CDFLLA y la Clínica Colombia en Bogotá, reportan un aumento de más del doble, pasando de 22 casos nuevos en 2012 a 64 casos nuevos al año 2016. En este mismo estudio se reporta que el subtipo de melanoma más frecuente en ambas instituciones fue el lentigo maligno (51%), seguido por el MLA (24%) (31). En un estudio del Instituto Nacional de Cancerología (INC), correspondiente a los años 2006 a 2010, la localización más frecuente correspondió a la acral (43.7%), seguida de cabeza y cuello (24%) (32). Estos datos son similares a lo reportado por la Universidad de Caldas, donde el MLA fue el más frecuente (24%), seguido del melanoma de extensión superficial (23%) (33). Finalmente, otro estudio realizado en Bogotá, esta vez en un centro de referencia oncológico privado donde se atiende población predominante de estratos altos, se reportó que de los 415 pacientes examinados entre los años 1999 y 2014, el melanoma más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (42,7%), seguido del lentigo maligno melanoma (33,7%) y el MLA (18,3%) (34). Estas diferencias podrían darse por la disparidad de etnias y fototipos de los pacientes vistos en estas instituciones, lo que se relaciona con la gran mezcla racial y genética que hay no sólo en Bogotá, sino en Colombia.

Factores de riesgo

El MLA no parece asociarse con los factores de riesgo originalmente descritos para MM, como son la historia de nevus atípicos (sólo se ha asociado menos del 10% con este antecedente), la historia familiar de melanoma o la exposición solar crónica (8, 35). En el

contexto del MLA se han dilucidado factores diferentes tales como: factores biológicos (raza, edad, sexo, número de embarazos), genéticos, tabaquismo e historia de trauma en la zona de aparición del tumor (7, 9, 10, 12, 15, 36).

Factores biológicos

Respecto a la raza, el MLA es el subtipo de melanoma más frecuente en población no caucásica; en mayor porcentaje están las personas de raza negra (70%), seguidas de la población asiática (40%); en tercer lugar están los hispanos (15 %) y en último lugar de incidencia los caucásicos (2 a 8%) (3, 4).

En la literatura se describen casos de MLA a partir de los 50 años, con un aumento exponencial a partir de la sexta década de la vida, y con un pico máximo a los 70 años. Se considera que el MLA, últimamente, se diagnostica a una edad más temprana gracias a las campañas de detección oportuna que se realizan (37). Respecto al sexo, los resultados han sido diversos; algunos estudios no reportan una relación y otros hablan de una relación 1.8:1, con mayor prevalencia en las mujeres (8, 38), especialmente en mujeres que tuvieron uno o más embarazos en el caso de MLA plantar (OR 4.9 CI 0.6 - 40.9) (39). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología con 90 pacientes, se reporta mayor frecuencia en hombres que en mujeres (61.11% vs 38.89%) (40).

Factores genéticos

Las características genéticas del melanoma han sido descritas de acuerdo con el subtipo (41). Los melanomas en piel con exposición solar presentan principalmente mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la cascada de señalización MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos). Estos incluyen mutaciones en BRAF, RAS, KIT, ERK, MEK y EGFR (12, 42, 43). En una revisión sistemática de Gutiérrez y colaboradores, publicada en 2020, se reportó una frecuencia de mutaciones en BRAF, NRAS y KIT en melanoma del 38%, 16% y 10% respectivamente, para melanomas de extensión superficial (44).

Se han descrito numerosos factores genéticos para el desarrollo de melanoma acral. Un estudio —donde se evaluó una cohorte de pacientes con MLA usando secuenciación dirigida o técnicas de nueva generación para la secuencia del genoma— encontró una baja

frecuencia de variantes de nucleótido sencillo (SNP) y una alta frecuencia de alteraciones estructurales grandes (rearrreglos cromosómicos) (45, 46). Las mutaciones conductoras se encuentran en genes de la vía BRAF/RAS; sin embargo, presentan menor frecuencia que para el resto de los melanomas. En diferentes poblaciones se ha encontrado para BRAF 14,8% y para NRAS 13,3% y KIT en el 11% (12, 43, 47). Otros genes relacionados con MLA son el gen que codifica para la Ciclina D1 (CCND1), para la quinasa 4 dependiente de clínica (CDK4), para la proteína de unión 2 asociada a GRB2 GAB2 y para la telomerasa TERT (48-50). Variantes en el promotor de TERT han sido encontradas en 9,3% en MLA (51).

En una muestra de pacientes colombianos con melanoma, se encontró que en el grupo de pacientes con MLA la frecuencia de mutaciones BRAF y NRAS fue mayor a lo reportado (61 y 77%). Ninguno de los MLA presentó mutación en KIT (52). Yeh y colaboradores realizaron el perfilamiento genético de 122 melanomas acrales en población norteamericana, encontrando las clásicas mutaciones en BRAF (21,3%), NRAS (27,9%) y KIT (11,5%); en conjunto con otras alteraciones activadoras de la vía MAPK, como fusiones de BRAF (2,5%), NTRK3 (2,5%), ALK (0,8%) y PRKCA (0,8%); inactivación de NF1 (14%), inactivación de SPRED1 (6,6%), entre otras alteraciones como amplificaciones en regiones que contenían genes como PAK1, GAB2, CDK4, CCND1, EP300, YAP1, MDM2 y TERT. Este trabajo hizo distinción entre dos subtipos de MLA: el portador de la mutación BRAF V600E y el no portador de V600E, cuyo perfil genético es más complejo al poseer otros tipos de alteraciones (12).

Antecedente de tabaquismo

Algunos estudios han descrito al tabaquismo como factor protector para melanoma cutáneo (53, 54). Sondermeijer y colaboradores reportaron un estudio de casos y controles con 1.517 pacientes y 5.595 controles, evidenciando una relación inversa entre la presencia de MM y el número de años de tabaquismo de los casos. A los 40 años reportaron un OR = 0.26 (IC 95%: 0.15-0.44), mientras que a los 20 años de consumo de tabaco el OR = 0.61 (IC 95%: 0.46-0.80), siendo estadísticamente más significativo en los hombres que en las mujeres (53). Gibson y colaboradores encontraron que los fumadores tenían un 30% menos de probabilidades de desarrollar melanoma que los no fumadores, con un OR=0.70 (IC 95%: 0.65-0.76).

Sin embargo, los fumadores tenían un 30% más de riesgo general de muerte en comparación con los no fumadores, con un HR=130 (IC 95%:109-155), pero no hubo un efecto significativo sobre la supervivencia específica del melanoma (54). Si bien algunos estudios recientes también encontraron que el tabaquismo no influyó en la supervivencia específica del melanoma (55), otros han informado una peor supervivencia específica del melanoma en fumadores (56).

Antecedente de trauma

En 1880, Busch introdujo el trauma como una posible causa de MLA (36), y desde allí hasta la actualidad, el debate con esta asociación se mantiene vigente. Cabe resaltar que éste se encuentra sujeto a la memoria del paciente y al sitio exacto del trauma seguido del MLA. Los estudios que se han desarrollado alrededor de esta temática han marcado ciertos lineamientos, tales como: irritación constante, antecedentes de quemadura, tatuajes, punciones, golpes con o sin distrofia ungular, fractura del hallux, trauma penetrante (RR = 5.0 CI 3.0-8.6), cortaduras y uso de botas (9, 14, 15).

En 1935 se publicó un artículo en el que se proponían los siguientes criterios para establecer una relación de trauma con cáncer: auténtica y adecuada historia de trauma, lugar de aparición del tumor en piel previamente sana, origen del tumor en el lugar exacto del trauma, aparición de MLA posterior al trauma en un tiempo considerable y confirmación del hallazgo del tumor (57). Estos criterios permitieron la asociación de casi cualquier patología cutánea con el trauma; de esta manera se reportaron casos de melanoma (no solo acral), sino también de carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma escamocelular asociados a trauma (57, 58). Hacia los años sesenta se habían publicado muchos reportes de casos en los que se mencionaban antecedentes de trauma (meses o años atrás) en pacientes con MLA. Pero sólo Lea, en el año 1965, menciona la importancia de tener un grupo comparador para poder validar la asociación que hasta ese momento se daba por hecho. Este investigador tomó datos de 503 pacientes con CBC y 193 con MM de dos centros hospitalarios, encontrando que el 11% y el 20% de estos pacientes referían un trauma previo en el sitio del tumor (36). A pesar de estos hallazgos, no hay estudios posteriores que relacionen el CBC con el trauma, y es que con los números hay que tener precaución ya que los resultados de estudios sesgados pueden arrojar resultados que no son verdaderos.

La relación MM y trauma siguió sugiriéndose por su localización acral y por presentarse en poblaciones que realizaban mayores actividades manuales (59). En el caso de MLA subungeal, se describió una relación directa entre el área de extensión de la uña y el riesgo de trauma; así mismo, el 90% de los MLA subungeales se ubican en los pulgares y los hallux, pero también es importante resaltar que el trauma ungueal es mucho más común en contraste con sólo el 29% de aparición de MLA subungeal (60); esta teoría sigue el lineamiento que afirma que en la vida cotidiana se traumatizan con mayor frecuencia las manos que los pies, pero el MLA en miembros superiores es significativamente menor (1.9%) que el presentado en los miembros inferiores (11.4%) (37, 59).

En 1997 se publica el primer estudio que compara casos de melanoma con controles (39). Este estudio se llevó a cabo en Paraguay, donde los autores mencionan que la población es descendiente de indígenas guaraníes y de españoles, y a diferencia de otras áreas de Latinoamérica, no tienen ancestro negro africano. Así mismo, describen los autores que gran parte de la población vivía en zona rural, trabajaba en el campo y andaba descalza. Ellos recolectan 60 casos de melanoma acral y 256 controles. Los autores reportan que los principales factores de riesgo para desarrollar MLA fueron: una historia de trauma continuo con un OR de 2,5 (IC95% 1.4-4.5) y nevus en las plantas, con un OR de 2.7 (1.5-4.8).

Dos años después, en 1999, se publica otro estudio de casos y controles, esta vez tomando población de Australia y Escocia (61). En total 275 casos y 496 controles. En este estudio, el trauma penetrante en manos o pies generó un OR de 5 (3.0-8.6). Uno de los inconvenientes de este estudio es que el trauma, al igual que otras variables, sólo pudo evaluarse en los casos australianos, y la información fue autodiligenciada por el paciente o por un familiar, en el caso de que el paciente hubiera muerto. En ese sentido, los autores reconocen que no se pudo establecer si el trauma había ocurrido en el sitio donde apareció el melanoma o en otras áreas de las plantas o las palmas.

En el 2000 se publica una gran serie de 369 pacientes con melanoma cutáneo en sus diferentes variantes clínicas (15): el 99% de los casos negó un antecedente de trauma, 22 pacientes reportaron un evento traumático único y 10 irritación persistente. Cuando se comparó el antecedente de trauma entre pacientes con MLA y otros melanomas, no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas. Un resultado contrario encontraron Phan y colaboradores en Francia (35), cuando compararon 126 casos de MLA con 1850 melanomas de otros subtipos; ellos encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) con respecto al antecedente del trauma. Una debilidad de este estudio es que sólo en 42 pacientes encontraron registro de trauma en las historias clínicas.

A diferencia de lo esperado, en los últimos años hay pocas publicaciones. En 2013 se publica un estudio con población Coreana (14); los autores tomaron en total registros de 177 MLA, de estos sólo 52 (29%) tenían información acerca del antecedente de trauma; en 15 de ellos se registró un recuerdo de trauma. Estos autores, al igual que otros previamente (62, 63), mencionan que el melanoma es más frecuente en áreas de las plantas de los pies que soportan más peso (es decir, son infrecuentes en los arcos plantares). En 2016 (64), se reporta un estudio con población china, en donde de 56 melanomas acrales, 12 referían historia de trauma (21%). En el año 2016, se publica un estudio de Japón (65) con 123 melanomas en las plantas; de estos, 50 se localizaban en la parte posterior del pie, 32 en la parte delantera, 14 en el mediopie y 3 en el arco; los autores sugieren que el MLA se ubica en estos sitios probablemente por un estrés mecánico y continuo.

En 2017 se publican los datos de 122 pacientes con MLA de la Clínica Mayo en EEUU. El 85% de los pacientes eran blancos, excluyendo los pacientes obesos; la localización del melanoma tendió a localizarse en las regiones que soportan peso (66).

En este orden de ideas, hay numerosos reportes que sugieren asociación entre MLA y trauma. Dicha asociación está soportada por dos estudios de casos y controles, y algunos estudios observacionales; a pesar de esto, el sesgo de memoria, la falta de un grupo control y la falta de registros completos podrían confundir la verdadera relación entre el tumor y el antecedente de trauma. Pero no se debe menospreciar la casuística que se ha reportado en la literatura desde hace varios años, y se podría concluir que podría existir una relación entre el trauma y el desarrollo de algunos melanomas acrales. Sin embargo, aún quedan numerosas preguntas por resolver: ¿qué porcentaje de los melanomas acrales se origina por trauma?, ¿si es real esta asociación, cuanto tiempo tendría que pasar para que se desarrollara el tumor?, ¿el trauma se desarrolló en el mismo sitio del tumor?, ¿qué tipo de trauma se asocia con MM?, ¿el trauma fue un antecedente anecdótico que le permitió al paciente reconocer el tumor?, ¿es el trauma agudo o el trauma crónico, el que está asociado con MLA? Para resolver estas inquietudes, el camino es el desarrollo de trabajos de investigación prospectivos de alta calidad.

Cuadro clínico y diagnóstico

El MLA se presenta en forma clásica como máculas o parches irregularmente pigmentados, con tonos de color entre pardo y negro (Figura 1).



Figura 1. Presentación clínica del melanoma acral lentiginoso en región plantar.

A) Mácula negruzca, asimétrica, de bordes irregulares, bien definidos, con áreas de hipopigmentación central. B) Extensa macula heterogénea en colores (negro, pardo claro, pardo oscuro, grisáceo), de bordes irregulares, mal definidos, con área de ulceración central.

Las zonas de aparición comprenden regiones corporales distales, tales como palmas, plantas, falanges terminales y la unidad ungueal; no obstante, se suele subdividir clínicamente en MLA palmoplantar (no subungueal) y subungueal (1, 2, 67).

El MLA de aparición en zonas no subungueales se caracteriza por iniciar como una mácula atípicamente pigmentada, con bordes irregulares de crecimiento progresivo; con el avance en el crecimiento vertical, la lesión comienza a elevarse generando pápulas o placas sobre la mácula inicial, en algunos casos ulcerándose (68, 69) (Figura 2).



Figura 2. Melanoma acral lentiginoso con metástasis en tránsito. En A y B se observa ausencia de primer artejo asociado a extensa placa de aspecto tumoral, comprometiendo aspecto dorsal y plantar del pie derecho, con múltiples lesiones nodulares satélites pigmentadas.

En el caso del MLA subungueal, este se manifiesta como una banda pigmentada longitudinal que crece desde la lúnula hacia distal con bordes irregulares en el lecho o la placa ungueal, generalmente en un único dedo. Para sospechar el diagnóstico es

de utilidad el signo de Hutchinson (pigmentación que sobrepasa los pliegues ungueales) (Figura 3). Adicionalmente, el cuadro podría acompañarse de distrofia o destrucción ungueal (9, 68, 69).

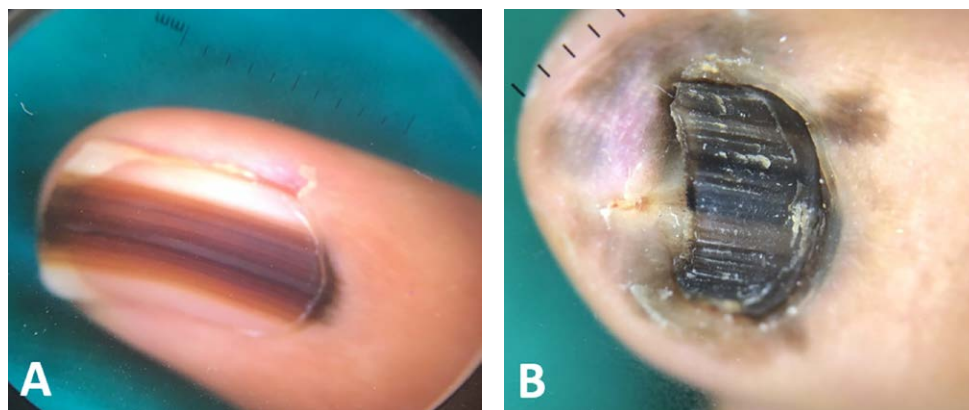


Figura 3. Hallazgos dermatoscópicos en Melanoma Acral Lentiginoso de la unidad ungueal. A) bandas irregulares pardo oscuro y claro, de diferentes grosores sobre un fondo marrón claro, con un ancho de la pigmentación mayor a 3 mm, y pigmentación del pliegue ungueal proximal (signo de Hutchinson). B) Melanoniquia completa de diferentes tonos de pardo y negro, signo de Hutchinson en pliegues ungueales proximal, distal y laterales, asociado a distrofia ungueal.

El diagnóstico de MLA es un reto, por lo cual la sospecha clínica debe ser confirmada con un reporte histopatológico (68, 69). Resulta de gran importancia una caracterización clínica juiciosa de las lesiones,

dado que éstas suelen confundirse con otras condiciones como micosis, lesiones traumáticas, nevus acrales, infecciones, queratoacantomas e incluso tilosis en casos de melanomas amelanóticos (68-70) (Figura 4).



Figura 4. Melanoma Amelanótico. Nódulo tumoral exofítico sobre lecho ungueal en primer artejo de pie izquierdo, el cual desplaza la lámina ungueal y genera distrofia y deformidad a este nivel.

Se ha descrito que es de gran utilidad para el tamizaje de melanoma el ABCDE de las lesiones pigmentadas (Asimetría, Bordes, Color, Diámetro, Evolución); sin embargo, en lesiones de corta evolución es difícil hacer una distinción clara entre MLA y otras lesiones pigmentadas (70, 71).

En el contexto de las lesiones pigmentadas, la dermatoscopia se ha convertido en una ayuda diagnóstica indispensable para los dermatólogos; en el caso del MLA, es de gran utilidad, siendo el hallazgo de mayor precisión el patrón paralelo de la cresta con una especificidad del 99% (pigmento que sigue las crestas de los dermatoglifos) con otros hallazgos menos específicos como los glóbulos de pigmento y el velo azul en los casos de MLA no subungueal (68, 72). En melanoma subungueal son útiles la identificación del signo de micro-Hutchinson en pliegues ungueales y la forma triangular de la banda pigmentada, con su base orientada hacia el pliegue proximal (68, 73).

Histología

El MLA es muy similar al resto de subtipos de MM desde el punto de vista histopatológico. En estadios tempranos, el diagnóstico es complejo dada la

presencia de melanocitos solitarios en epidermis sin atipia o pleomorfismo; sin embargo, en fase de crecimiento radial se pueden observar melanocitos atípicos conformando nidos desorganizados o mal circunscritos orientados de forma paralela sobre la epidermis (crecimiento lentiginoso) y en algunos casos rodeando sus anexos (68, 74). Las células tumorales se localizan generalmente sobre la unión dermoepidérmica o en capas superficiales de la epidermis (68). En fases avanzadas como la vertical, los nidos se disponen en nódulos y ya se puede evidenciar compromiso vascular o linfático (68, 74). En el contexto de un diagnóstico difícil, existe la posibilidad de realizar marcadores de inmunohistoquímica útiles, como HMB-45, S-100, enolasa neuronal específica, entre otros. Para establecer la expresión molecular del tumor, también es posible llevar a cabo estudios como PCR (reacción en cadena polimerasa) (75, 76).

Estadificación

Para MLA se utiliza el sistema de estadificación de la AJCC octava edición, en el cual se tienen en cuenta los determinantes clínico-patológicos TNM (ver tablas 1,2,3,4) (77, 78).

La categoría (T) es definida por el grosor tumoral en milímetros y la presencia de ulceración. Los límites en el grosor continúan siendo 1.0, 2.0 y 4.0 mm con una ligera variación para la categoría T1. En la octava edición se incluyeron, en la categoría T1, aquellos tumores con un grosor <0.8 mm sin ulceración, mientras que T1b incluye aquellos con grosor entre 0.8-1.0 mm con o sin ulceración o <0.8 mm con presencia de ulceración (77, 78).

(N) es definida como la presencia de metástasis regional nodal clínicamente oculta (N1a, N2a, N3a) o clínicamente detectada (N1b, N2b, N3b). También hace parte de la categoría la presencia de metástasis regional no nodal, la cual comprende hallazgos

tales como microsatélites, satélites o metástasis en tránsito (N1c, N2c, N3c según el número de ganglios linfáticos regionales comprometidos) (77, 78).

El compromiso metastásico a distancia o (M), continúa definido como la presencia de metástasis en alguno de los siguientes sistemas: (M1a) piel, tejido celular subcutáneo, músculo, ganglios a distancia; (M1b) pulmón; (M1c) visceral; (M1d) sistema nervioso central. En cuanto a los niveles de LDH (lactato deshidrogenasa), continúan siendo importantes para la categorización y debe designarse como “0” si no se encuentra elevado y “1” si se encuentra elevado (77, 78).

Tabla 1. CRITERIOS T

CRITERIOS (T)		
CATEGORÍA T	GROSOR	ULCERACIÓN
TX: Tumor primario, grosor no evaluado	No aplica	No aplica
T0: Sin evidencia de tumor primario	No aplica	No aplica
Tis: Melanoma in situ	No aplica	No aplica
T1	≤1.0 mm	Desconocido o no especificado
T1a	<0.8 mm	Sin ulceración
T1b	<0.8 mm	Con ulceración
	0.8-1.0 mm	Con o sin ulceración
T2	>1.0-2.0 mm	Desconocido o no especificado
T2a	>1.0-2.0 mm	Sin ulceración
T2b	>1.0-2.0 mm	Con ulceración
T3	>2.0-4.0 mm	Desconocido o no especificado
T3a	>2.0-4.0 mm	Sin ulceración
T3b	>2.0-4.0 mm	Con ulceración
T4	>4.0 mm	Desconocido o no especificado
T4a	>4.0 mm	Sin ulceración
T4b	>4.0 mm	Con ulceración

Adaptado de: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth

edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409

Tabla 2. CRITERIOS N

CRITERIOS (N)		
CATEGORÍA N	# DE NODOS LINFÁTICOS REGIONALES INVOLUCRADOS	PRESENCIA DE METÁSTASIS EN TRÁNSITO, SATÉLITES Y/O MICROSATÉLITES
NX	Nodos regionales no evaluados	No
N0	No metástasis regional detectada	No
N1	1 nodo afectado o cualquier número de metástasis en tránsito, satélite y/o microsatélite sin ganglio involucrado.	
N1a	1 nodo clínicamente oculto	No
N1b	1 nodo clínicamente detectado	No
N1c	Sin nodo regional afectado	Si
N2	2 o 3 nodos afectados o cualquier número de metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites con 1 nodo involucrado.	
N2a	2 o 3 nodos clínicamente oculto	No
N2b	2 o 3 nodos clínicamente detectados	No
N2c	1 nodo clínicamente oculto o detectado	Si
N3	4 o más nodos afectados o cualquier número de metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites con 2 o más nodos afectados o cualquier número de nodos apelmazados con o sin metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites.	
N3a	4 o más nodos clínicamente ocultos	No
N3b	4 o más nodos afectados con al menos 1 clínicamente detectados o la presencia de cualquier número de nodos apelmazados.	No
N3c	2 o más nodos clínicamente ocultos o clínicamente detectados y/o la presencia de cualquier número de nodos apelmazados.	Si

Adaptado de: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth

edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409

Tabla 3. CRITERIOS M

CRITERIOS (M)		
CATEGORÍA M	SITIO ANATÓMICO	NIVELES DE LDH
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia	No aplica
M1	Evidencia de metástasis a distancia	
M1a	Metástasis a distancia a piel, músculo y/o ganglios no regionales	No registrado/Inespecífico
M1a (0)		No elevado
M1a (1)		Elevado
M1b	Metástasis a distancia a pulmón con o sin evidencia de metástasis M1a	No registrado/Inespecífico
M1b (0)		No elevado
M1b (1)		Elevado
M1c	Metástasis a distancia visceral con o sin evidencia de metástasis M1a o M1b	No registrado/Inespecífico
M1c (0)		No elevado
M1c (1)		Elevado
M1d	Metástasis a distancia a CNC con o sin evidencia de metástasis M1a, M1b o M1c	No registrado/Inespecífico
M1d (0)		No elevado
M1d (1)		Elevado

Adaptado de: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409

Tabla 4. GUÍA PARA LA ESTADIFICACIÓN

GUÍA DE ESTADIFICACIÓN			
T	N	M	ESTADIO
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Cualquier T, Tis	≥N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier T	M1	IV

Adaptado de: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409

Tratamiento

El tratamiento del Melanoma Lentiginoso Acral se relaciona directamente con la estadificación. Dependiendo del compromiso local, regional y sistémico, el enfoque terapéutico es diferente. Dada la longitud y complejidad del tópico, se requiere la ampliación del mismo en una publicación futura.

En términos generales, en estadios tempranos el manejo del MLA es principalmente quirúrgico por medio de una escisión local amplia que permita asegurar márgenes libres de tumor. Para esto, la AJCC recomienda márgenes de 0.5-1 cm para melanoma in situ, 1 cm para tumores menores de 1.0 mm, de 1-2 cm para tumores con grosor entre 1.0-2.0 mm y de 2 cm para melanomas mayores de 4.0 mm o con componente invasor (79). Se podrá o no requerir de amputación y de un cirujano plástico que pueda realizar la reconstrucción del sitio quirúrgico mediante colgajos u otras técnicas (69).

Es de importancia mencionar que el melanoma lentiginoso acral puede tener una importante extensión subclínica y por esta razón está indicada la Cirugía de Mohs, considerándolo un melanoma de sitio especial (80, 81).

Según el estudio de nodos linfáticos, mediante la realización de ganglio centinela, se definirá la necesidad de linfadenectomía completa o disección linfática terapéutica; sin embargo, se ha establecido que la linfadenectomía completa ofrece una mejor sobrevida (82, 83).

En los casos de melanoma avanzado con compromiso metastásico, existen opciones terapéuticas como los inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib y trametinib); los inhibidores de puntos de control inmunitarios como los anti-PD-1 y anti-CTLA-4 (pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab); quimioterapia con DTIC (dacarbazina); Inhibidores de tirosina quinasa (imatinib) y radioterapia. Entre otros tratamientos como intereferón, imiquimod y criocirugía en casos paliativos (68, 69, 83).

Pronóstico

El melanoma lentiginoso acral tiene una sobrevida 10-20% más baja que otros melanomas (84). Diferentes estudios han analizado de forma retrospectiva los factores que influyen en el pronóstico del MLA; algunos sugieren que el MLA representa un subtipo de melanoma biológicamente más agresivo y con un peor pronóstico (85, 86).

En una cohorte publicada recientemente en población caucásica, en la cual se incluyeron 2.050 pacientes, se encontró que el MLA tiene un mal pronóstico, similar al del melanoma nodular; esto probablemente se debe a la demora en la detección. Al diagnóstico se encuentra un alto grosor tumoral (Breslow), una alta proporción de ulceración y de casos metastásicos (3, 87).

En el estudio de Lino-Silva en México, se incluyeron 1.219 melanomas, de los cuales, el 44.1% (538 pacientes) correspondían a MLA, con una mediana de Breslow de 6.01 mm. La supervivencia específica de la enfermedad a 5 años fue del 43.3% en los melanomas acrales, comparada con el 62% en los melanomas no acrales (17).

En una cohorte de 90 pacientes, publicada en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá,

Colombia, la supervivencia global a 5 años del MLA reportada es del 54%, y corresponde al 13.3% de pacientes con Breslow menor de 1 mm y 52.1% de pacientes con Breslow mayor de 2 mm. Esta supervivencia relativamente baja puede explicarse por la mayor proporción de pacientes con estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico (40).

Aunque existen estudios que evidencian que el nivel socioeconómico, relacionado con la raza en población americana, impacta en la sobrevida del MLA (84), otros no han encontrado una asociación entre la raza/etnia y la sobrevida del MLA (16).

Los resultados de estudios en diferentes poblaciones concluyen en un mismo punto: la baja supervivencia del MLA es secundaria al diagnóstico tardío, es decir, melanomas con mayor grosor, ulceración y peores factores pronósticos. Aun así, faltan estudios que incluyan subtipos moleculares, de perfil inmune, metilación de DNA y expresión genética (88).

Diagnosticar el melanoma acral en su etapa temprana es de vital importancia, teniendo en cuenta la posible relación entre el estadio clínico al diagnóstico y la supervivencia. Esto hace necesario mejorar el entrenamiento del personal de salud para reconocer las lesiones sugestivas de malignidad desde los niveles más básicos de atención en nuestro país.

Bibliografía

- Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29(3):705-27.
- Arrington JH, Reed RJ, Ichinose H, Kremenz ET. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1977;1(2):131-43.
- Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):427-34.
- Chang JW. Acral melanoma: a unique disease in Asia. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1272-3.
- American, Society C. Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2008.
- National Cancer Institute D, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat Database. . Web site. <http://www.seer.cancer.gov/C2/A0April> 2019.
- Clark WH, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol.* 1975;2(2):83-103.
- Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):115-9.
- Bristow IR, Acland K. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature. *J Foot Ankle Res.* 2008;1(1):11.
- Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg.* 2004;8(6):415-23.
- Puig-Butillé JA, Badenas C, Ogbah Z, Carrera C, Aguilera P, Malveyh J, et al. Genetic alterations in RAS-regulated pathway in acral lentiginous melanoma. *Exp Dermatol.* 2013;22(2):148-50.
- Yeh I, Jorgenson E, Shen L, Xu M, North JP, Shain AH, et al. Targeted Genomic Profiling of Acral Melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(10):1068-77.
- Zhang N, Wang L, Zhu GN, Sun DJ, He H, Luan Q, et al. The association between trauma and melanoma in the Chinese population: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):597-603.
- Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1281-8.
- Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU, Krähn G. Trauma and melanoma formation: a true association? *Br J Dermatol.* 2000;143(4):749-53.
- Asgari MM, Shen L, Sokil MM, Yeh I, Jorgenson E. Prognostic factors and survival in acral lentiginous melanoma. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):428-35.
- Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4189-94.
- Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1666-74.
- Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(21):591-6.
- Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* 2006;107(6):1331-9.
- Aitken JF, Youlden DR, Baade PD, Soyer HP, Green AC, Smithers BM. Generational shift in melanoma incidence and

- mortality in Queensland, Australia, 1995-2014. *Int J Cancer*. 2018;142(8):1528-35.
22. Ward WH, Farma JM. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. 2017.
 23. Globocan. International Agency for Research on Cancer 2018. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, melanoma of the skin, both sexes, all ages. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
 24. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):687-701.
 25. Castaneda CA, Torres-Cabala C, Castillo M, Villegas V, Casavilca S, Cano L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in acral lentiginous melanoma: a study of a large cohort of cases from Latin America. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(12):1478-88.
 26. Vazquez VeL, Silva TB, Vieira MeA, de Oliveira AT, Lisboa MV, de Andrade DA, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes*. 2015;8:4.
 27. Loria DI GIA, Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del registro argentino de melanoma cutáneo. *RAMC*. 2010; 39:45
 28. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):23-34.
 29. Reyes E, Uribe C, de Vries E. Population-based incidence and melanoma-specific survival of cutaneous malignant melanoma in a Colombian population 2000-2009. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):21-7.
 30. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras de Quintana L. [Skin cancer: a Colombian reference centre's epidemiological profile 2003-2005]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007;9(4):595-601.
 31. Uribe PNJ, Colmenares C, Palma L. Características de melanoma cutáneo en dos instituciones en Bogotá: análisis 2012-2016. Artículo sometido a Revista Panamericana de Salud Pública.
 32. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E. Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. *Revista Colombiana de Cancerología* 2013;17(3):111-8.
 33. Botello-Mojica H, Insuasty-Moreno A, Jaramillo-Ayerbe F. Caracterización del melanoma maligno en la Clínica de Tumores de Piel y Mucosas, Universidad de Caldas, 2005-2015. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2017. p. 276-83.
 34. Pozzobon F, Acosta A. Epidemiological profile of primary cutaneous melanoma over a 15-year period at a private skin cancer center in Colombia. *Rev. Salud Pública*. 20 (2): 226-231, 2018.
 35. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):311-8.
 36. Lea AJ. Malignant melanoma of the skin: the relationship to trauma. *Ann R Coll Surg Engl*. 1965;37(3):169-76.
 37. Stalckup JR, Orengo IF, Katta R. Controversies in acral lentiginous melanoma. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):1051-9.
 38. Pereda C, Traves V, Requena C, Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O, et al. Clinical presentation of acral lentiginous melanoma: a descriptive study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(3):220-6.
 39. Rolón PA, Kramárová E, Rolón HI, Khlát M, Parkin DM. Plantar melanoma: a case-control study in Paraguay. *Cancer Causes Control*. 1997;8(6):850-6.
 40. Duarte CA, Flórez JP, López HG, Meneses MX, de Vries E. Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):438-42.
 41. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.
 42. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.
 43. Zebary A, Omholt K, Vassilaki I, Höiom V, Lindén D, Viberg L, et al. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma. *J Dermatol Sci*. 2013;72(3):284-9.
 44. Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Res*. 2020;30(1):62-70.
 45. Turajlic S, Furney SJ, Lambros MB, Mitsopoulos C, Kozarewa I, Geyer FC, et al. Whole genome sequencing of matched primary and metastatic acral melanomas. *Genome Res*. 2012;22(2):196-207.
 46. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, Thomas JM, Hayes A, Strauss D, et al. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):835-8.
 47. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol*. 2008;1(4):395-405.
 48. Sauter ER, Yeo UC, von Stemm A, Zhu W, Litwin S, Tichansky DS, et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res*. 2002;62(11):3200-6.
 49. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, Evans P, Bacchiocchi A, McCusker JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet*. 2012;44(9):1006-14.
 50. Chernoff KA, Bordone L, Horst B, Simon K, Twadell W, Lee K, et al. GAB2 amplifications refine molecular classification of melanoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(13):4288-91.
 51. Vazquez VeL, Vicente AL, Carloni A, Berardinelli G, Soares P, Scapulatempo C, et al. Molecular profiling, including TERT promoter mutations, of acral lentiginous melanomas. *Melanoma Res*. 2016;26(2):93-9.

52. Díaz-Granados L, Velásquez M. Mutaciones de KIT, NRAS y BRAF en melanoma. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2015. p. 299-307.
53. Sondermeijer L, Lamboo LGE, de Waal AC, Galesloot TE, Kiemeny LALM, van Rossum M, et al. Cigarette Smoking and the Risk of Cutaneous Melanoma: A Case-Control Study. *Dermatology*. 2020;236(3):228-36.
54. Gibson JAG, Dobbs TD, Griffiths R, Song J, Akbari A, Whitaker S, et al. The association of smoking and socioeconomic status on cutaneous melanoma: a population-based, data-linkage, case-control study. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1136-47.
55. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Traves V, Requena C, Bolumar I, Pla A, et al. No association between smoking and sentinel lymph node metastasis and survival in cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2283-90.
56. Jones MS, Jones PC, Stern SL, Elashoff D, Hoon DSB, Thompson J, et al. The Impact of Smoking on Sentinel Node Metastasis of Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2089-94.
57. Roberts AH. Subungual melanoma following a single injury. *J Hand Surg Br*. 1984;9(3):328-30.
58. Stilwell JH, Sclere G. Malignancy following a single injury to the skin. *Br J Plast Surg*. 1980;33(1):74-6.
59. Briggs JC. The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br J Plast Surg*. 1984;37(4):514-6.
60. Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg*. 1992;45(4):275-8.
61. Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control*. 1999;10(1):21-5.
62. Hosokawa M, Kato T, Seiji M, Abe R. Plantar malignant melanoma. Statistical and clinicopathological studies. *J Dermatol*. 1980;7(2):137-42.
63. Dwyer PK, Mackie RM, Watt DC, Aitchison TC. Plantar malignant melanoma in a white Caucasian population. *Br J Dermatol*. 1993;128(2):115-20.
64. Li Y, Chen H, Chen G, Liu J, Zhu H, Nugasur B, et al. Trauma could as a triggering factor for development of acral lentiginous melanoma: a clinicopathologic study of 56 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2016. p. 7800-6.
65. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2404-6.
66. Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. Acral Melanoma and Mechanical Stress on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med*. 2017;377(4):395-6.
67. Kremenz ET, Feed RJ, Coleman WP, Sutherland CM, Carter RD, Campbell M. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 1982;195(5):632-45.
68. Nakamura Y, Fujisawa Y. Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):42.
69. Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:321-9.
70. Soon SL, Solomon AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington CV. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):183-8.
71. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771-6.
72. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1233-8.
73. Criscito MC, Stein JA. Improving the diagnosis and treatment of acral melanocytic lesions. *Melanoma Manag*. 2017;4(2):113-23.
74. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(6):391-7.
75. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol*. 2008;35(5):433-44.
76. Colmenares-Roldán L, Velásquez-Lopera M, Vargas-Suaza G. Acral lentiginous melanoma: a variant of malignant melanoma of special interest in Colombia. *IATREIA* 2008; 21(4):386-97
77. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
78. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
79. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):1032-47.
80. Bene NI, Healy C, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):660-4.
81. Schoenfeld J, Wirth P, Helm T. Mohs micrographic surgery and secondary intention healing of a plantar melanoma in-situ. *Dermatol Online J*. 2017;23(2):1-3.
82. Egger ME, McMasters KM, Callender GG, Quillo AR, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*. 2012;204(6):874-9.
83. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 2: clinical presentation, diagnosis, and management. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(2):117-23.
84. Amini A, Rusthoven CG, Waxweiler TV, Jones BL, Fisher CM, Karam SD, et al. Association of health insurance with outcomes

- in adults ages 18 to 64 years with melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):309-16.
85. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3618-25.
86. Lv J, Dai B, Kong Y, Shen X, Kong J. Acral Melanoma in Chinese: A Clinicopathological and Prognostic Study of 142 cases. *Sci Rep*. 2016;6:31432.
87. Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, Schuler G, Fiedler E, Tüting T, et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):443-51.
88. Cust AE. Prognostic features for acral lentiginous melanoma. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):311-2.

ARTÍCULO ORIGINAL

Carcinoma adrenocortical: Presentación y desenlaces en una institución oncológica

Adrenocortical carcinoma: Presentation and outcomes at an oncological institute

Luis Felipe Fierro Maya^a, Angélica María González Clavijo^{a,b}, Angélica Imitola Madero^c, Andrés Arturo Cuellar Cuellar^a, José Alexander Carreño Dueñas^d

Fecha de sometimiento: 30/09/2019, fecha de aceptación: 12/10/2020

Disponible en internet: 01/02/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.108>

Abstract

Introduction: Adrenocortical carcinoma is a rare endocrine neoplasm, but with highly aggressive behavior and a poor prognosis. Given its low prevalence, the experience of reference centers is essential to characterize the factors associated with this disease.

Methods: It is a case series of patients with adrenocortical carcinoma, treated at a reference oncology institute between January 2007 and December 2017. The clinical and histopathological characteristics of patients are described. Progression-free survival and overall survival (OS) were estimated graphically and with time-to-event data using the Kaplan-Meier function.

Results: 19 patients were identified; 14 of them were women with a mean age at diagnosis of 43.4 years (range 20-65). 58% of the patients had hormone secretion, with Cushing's syndrome being the predominant one. 7 patients had metastatic compromise at the time of diagnosis. All patients underwent adrenalectomy, and R0 was the post-surgical status in 10 of them. At the end of the study period, 11 patients were alive. The median progression-free survival was 18 months +/- 7.86, and the median overall survival was 30 months +/- 19.8.

Conclusion: In the analyzed patient population, outcomes of progression-free survival and overall survival were similar to that reported at centers with extensive experience in adrenal disease.

Keywords: adrenal cortical neoplasms, prognosis, survival rate, disease-free survival.

Resumen

Introducción: El carcinoma adrenocortical es una neoplasia endocrina infrecuente pero con un comportamiento altamente agresivo y pobre pronóstico. Dado su baja prevalencia, la experiencia de los centros de referencia es fundamental para aumentar el conocimiento de esta entidad.

Métodos: Se elaboró una serie de casos de pacientes con carcinoma adrenocortical, tratados en una institución oncológica de referencia entre enero de 2007 y diciembre de 2017. Se describieron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes. Se estimó el tiempo de supervivencia libre de progresión y el tiempo de supervivencia global (SG) de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento mediante la función de Kaplan-Meier.

Resultados: Se identificaron 19 pacientes, 14 de los cuales fueron mujeres con edad media al diagnóstico de 43.4 años (rango 20 - 65). El 58% de los pacientes tuvo secreción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el predominante. 7 pacientes tuvieron compromiso metastásico al momento del diagnóstico. Todos los pacientes fueron llevados a adrenalectomía y el estado postquirúrgico en 10 pacientes fue R0. Al final del periodo de estudio, 11 pacientes estaban vivos. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses +/- 7.86 y la mediana de supervivencia global fue de 30 meses +/- 19.80.

Conclusión: En la población de pacientes analizada, se encontraron desenlaces de supervivencia libre de progresión y supervivencia global similares a lo reportado en centros de alta experiencia en patología adrenal.

Palabras clave: Neoplasias de la Corteza Suprarrenal, Factores Pronósticos, Tasa de Supervivencia, Supervivencia sin Enfermedad

^a. Unidad de endocrinología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, Calle 1 # 9-85. Teléfono: (57)1 390 5012 Extensión 5634

^b. Departamento de Fisiología, Unidad de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá Colombia

^c. Unidad de Endocrinología - Hospital Universitario San Ignacio

^d. Grupo área de investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Introducción

El carcinoma adrenal es una neoplasia endocrina poco frecuente con una incidencia reportada entre 0.7 a 2 casos por millón, pero altamente agresiva, con una supervivencia a 5 años menor al 25% para los pacientes con tumores en estadios TNM III y IV. Puede aparecer en cualquier edad, con una incidencia mayor entre los 40 a 50 años y se presenta con más frecuencia en mujeres en una razón de 5:1. Hasta el 60% pueden ser secretores, siendo el cortisol la hormona más frecuentemente secretada (1, 2). La supervivencia global de estos pacientes parece estar principalmente impactada de manera desfavorable por características histológicas del tumor, tales como el índice de proliferación (3), el compromiso vascular (4, 5), la extensión de la enfermedad basada en la estadificación tumoral (2, 5) y la evidencia de secreción hormonal (5, 6). Por el contrario, la extirpación completa del tumor (7) y el uso de Mitotane adyuvante (8) han mostrado un impacto favorable sobre los desenlaces clínicos. Sin embargo, la relación de estas variables con la supervivencia global no ha sido consistente en las diferentes cohortes publicadas.

El conocimiento de los factores que impactan el pronóstico de supervivencia ha generado cambios en el tratamiento de los pacientes, pero debido a la baja frecuencia de presentación, la experiencia de centros de referencia sigue siendo fundamental para caracterizar la población de pacientes con esta patología. En este estudio se describen las características clínicas e histológicas de los pacientes con carcinoma adrenocortical tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de recaída.

Metodología

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de carcinoma adrenal, que recibieron tratamiento quirúrgico o médico en el INC entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2017. Todos los pacientes debían tener un seguimiento en el INC de mínimo de 6 meses luego de la cirugía o del inicio del tratamiento sistémico. Se excluyeron aquellos con pérdida de seguimiento mayor a 2 años continuos. Se realizó la descripción de variables clínicas e histopatológicas tales como el compromiso capsular, compromiso vascular microscópico, el

índice mitótico medido en 50 campos de alto poder, el índice de proliferación medido por la expresión en inmunohistoquímica de Ki67 expresado en porcentaje. Se tuvo en cuenta la estadificación TNM de la Red Europea para el estudio de los tumores adrenales, ENSAT, por sus siglas en inglés (8).

El análisis descriptivo de las características incluyó la estimación de proporciones para las variables categóricas, y medidas de tendencia central (promedios, medianas, desviaciones estándar y rangos) para las variables numéricas. Para las estimaciones de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recaída, se empleó el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global fue definida como el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de la cirugía de adrenalectomía para los pacientes operados o la fecha de inicio de quimioterapia para los metastásicos no operados, y la fecha de muerte o el último seguimiento. La supervivencia libre de progresión se calculó entre el inicio de la terapia sistémica y el evento de progresión (crecimiento de la suma de los diámetros de las lesiones blanco, mayor al 20%). La supervivencia libre de recaída se calculó en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con resección completa (R0), analizando el tiempo entre la cirugía y el evento de recaída estructural confirmada por imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética. Se llevaron a cabo análisis bivariados entre las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (sí vs no) ni estadio (I y II vs III y IV) y la mediana de la variable ki67, en relación con los desenlaces de progresión o recaída (presencia vs ausencia) y muerte (vivo vs muerto) utilizando las pruebas de Ji cuadrado y Fisher para las variables categóricas y las pruebas T o Mann Withney en el caso de variables continuas. El nivel de confianza para todos los cálculos fue del 95%. Los análisis se realizaron con SPSS Vr. 17.

Resultados

Se estudiaron las historias clínicas de 25 pacientes con diagnóstico de carcinoma adrenocortical, de las cuales 21 reunieron los criterios de inclusión, pero se excluyeron 2 porque la confirmación del diagnóstico histopatológico ocurrió por fuera del tiempo establecido en el protocolo. De los 19 pacientes incluidos, 14 fueron mujeres y la edad media al diagnóstico fue de 43.4 años (rango 20 - 65).

Las características de los pacientes se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características clínicas cuantitativas de los pacientes

Variable (n)	Media	DS	Min-Max	Percentil 25-75
Edad (19)	43.45	14.48	20 - 65	30.76 - 55.15
Ki 67%(16)	21.88	22.51	1 - 90	8.5 - 27.5
Tamaño del tumor Cm(19)	11.66	5.39	3.8 - 23	7 - 15,5

Tabla 2. Análisis bivariado para progresión.

Variables	Valor de p
Sexo (Mujer/Hombre)	1.000
Lateralidad (Izq/Derecha)	0.633
Funcionalidad (No/Si)	0.377
Ki 67 (≤ 10 / > 10)	0.307
Estadio (I-II / III-IV)	0.633

Once pacientes presentaron secreción hormonal, siendo la producción de cortisol la predominante (n=8, 73%), 3 de ellos con secreción mixta de cortisol y andrógenos. Los pacientes con tumores secretores se distribuyeron de manera similar entre aquellos con enfermedad localizada (estadios I y II) o avanzada (estadios III y IV) al momento del diagnóstico.

Para el tratamiento, 18 pacientes fueron llevados a cirugía, y la mayoría de dichas intervenciones se realizaron en otras instituciones (13 pacientes, 72,2%). Doce pacientes fueron operados con intención curativa (estadios I a III), 3 de ellos operados por laparoscopia (tamaño tumoral menor de 6cm en 2 de ellos). De estos 12 pacientes, se logró un estado postquirúrgico R0 en 8 (66%). Tres pacientes fueron clasificados como R2 y uno como R1. Entre los 8 pacientes considerados R0, 3 presentaron recaída con un tiempo promedio al evento de 27,4 meses (14,5 a 50). Se empleó radioterapia en el lecho quirúrgico en 3 de los 12 pacientes llevados a cirugía con intención curativa (25%) y 7 pacientes tuvieron indicación de terapia adyuvante (1 por estadio III y 6 por Ki67 mayor a 10%), de los cuales 6 recibieron Mitotane. Dos de los 6 pacientes con Mitotane adyuvante presentaron recaída, con una media de 16,1 meses (rango 15,5 a 16,7).

Se encontró compromiso metastásico al diagnóstico (estadio IV) en 7 pacientes (36,8%) y 3 pacientes adicionales presentaron metástasis durante el

seguimiento. Todos los pacientes con metástasis, excepto 2, recibieron quimioterapia empleando el esquema Etopósido Doxorrubicina Cisplatino (EDP) + Mitotane en 5 de ellos (50%) y EPD sin Mitotane en 3 pacientes (30%). La mejor respuesta observada fue de enfermedad estable, con un tiempo promedio de supervivencia libre de progresión de 18 meses $\pm$ 7.86 (Figura 1). Solamente una paciente en estadio IV tuvo respuesta parcial que le permitió ser llevada a cirugía posteriormente, quedando con enfermedad residual de pequeño tamaño, tratada con Mitotane por más de 12 meses. El esquema de quimioterapia empleado como segunda línea ante la progresión fue gemcitabina/capecitabina. Se encontró una diferencia significativa entre la mediana del valor del índice de proliferación Ki67 entre los paciente que no presentaron progresión o recaída (15,0% rango 4 - 20) y los que sí (20,0%, rango 1 a 90) $p=0.01$. No hubo diferencias para las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (si vs no) ni estadio (I y II vs III y IV) .

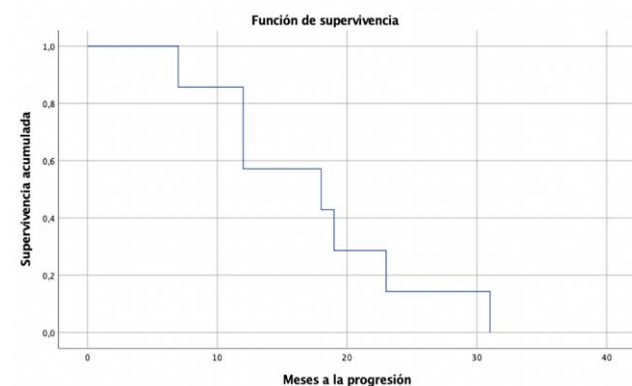


Figura 1. El tiempo medio de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses $\pm$ 7.86

Al final del seguimiento, 8 pacientes habían fallecido: 4 de 7 (57,1%) pacientes en estadio IV, 1 de 4 (25%) en estadio III y 3 de 7 (42,8%) en estadio II. El tiempo medio de supervivencia global fue de 30 meses $\pm$ 19.80 (Figura 2). En el análisis bivariado se encontró una diferencia significativa entre la mediana del valor de Ki67 entre los pacientes que permanecieron vivos (16,5, rango 1 - 20) y los que fallecieron (19,04, rango 2 a 90) $p=0.186$. No hubo diferencias para las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (si vs no) ni estadio (I y II vs III y IV).

Discusión

El carcinoma adrenal es una neoplasia rara pero altamente agresiva. Se presenta en todas las edades pero es más frecuente entre los 40 a 50 años. Es ligeramente más prevalente en las mujeres sin llegar a duplicar la prevalencia en hombres (2, 3, 9, 10) lo cual contrasta con esta serie en la cual se encontró una relación mujer: hombre de 2.8:1, similar a lo encontrado en una gran serie brasilera (5). Respecto a la lateralidad, se encontró una ligera mayor frecuencia de casos en la suprarrenal derecha en contraste con otros estudios con mayor número de pacientes (2, 5, 10) pero similar a un estudio publicado recientemente en India (11) en el cual identificaron lateralidad derecha en 21 pacientes vs lateralidad izquierda en 16 pacientes de la cohorte.

La evaluación bioquímica previa a la cirugía en pacientes con masas adrenales es importante y los expertos recomiendan hacerlo de manera rutinaria (13, 14). En esta serie se encontraron 11 pacientes con tumores secretores, siendo el cortisol la hormona más frecuentemente secretada (8 pacientes), en concordancia con lo descrito en la literatura (5, 12, 15). Frente al papel de la secreción hormonal como variable para determinar el riesgo de recurrencia o de metástasis, en la literatura hay evidencia contradictoria; por ejemplo, en un estudio de la región (5) la secreción de hormonas se asoció a un peor pronóstico, pero otros estudios no han demostrado dicha asociación (10, 12). En un estudio reciente de Mayo Clinic se encontró una supervivencia general mejor para los carcinoma no funcionales (mediana de supervivencia 66 vs 22 meses, $p.01$), HR 1.5 (95%IC 1.04-2.14) comparada con no secretores, sin diferencias entre la morbilidad a 30 días ni el estado postquirúrgico de resección completa (R0) (16).

El tamaño tumoral no tiene una evidencia sólida a favor o en contra de su asociación como factor pronóstico. En uno de los estudios (3), en el análisis multivariado se atribuyó una tasa de riesgo (HR) de 1.6 (IC 95% 1.03 a 2.4) para supervivencia libre de recaída a los tumores con diámetros entre 15 y 20 cm, pero sin una asociación significativa con la supervivencia global. En la misma vía, el estudio de Freire (5) encontró una asociación con mal pronóstico con un tamaño tumoral mayor o igual a 7.5 cm. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación con dichos desenlaces (11, 12). El tamaño tumoral ayuda a definir el tipo de abordaje quirúrgico, aunque ante la sospecha de

malignidad se aconseja más el abordaje abierto frente al laparoscópico (17). En el presente estudio, 12 pacientes fueron intervenidos con intención curativa, logrando un estado postquirúrgico R0 en el 66% de los casos, que es una proporción más baja a la reportada en otros estudios retrospectivos (16, 19), con tasas de resección R0 del 72 al 85%.

Las variables histológicas relacionadas con la proliferación celular, tales como índice mitótico y el KI 67%, tenidas en cuenta en estudios más recientes, parecen tener el mayor impacto en el pronóstico tanto para sobrevida global como para sobrevida libre de progresión (3, 5). El punto de cohorte para definir un peor pronóstico no está claramente establecido y solo un estudio (15) reporta un peor pronóstico en los tumores con un conteo mitótico mayor a 20 mitosis/50 CAP. Para el índice de proliferación determinado por KI67%, las guías de la Sociedad Europea de Oncología (17) definieron un punto de corte mayor al 10% como criterio de indicación de adyuvancia con Mitotane, y ésta recomendación fue reforzada por los hallazgos de otros investigadores (3, 20, 21). En este estudio, la mediana de Ki67 fue diferente en los grupos de fallecidos vs vivos y aquellos con recaída/progresión frente a no recaída/progresión, a pesar de la escasa muestra del estudio.

La terapia adyuvante con Mitotane está indicada según las recomendaciones actuales (1, 18, 20) en pacientes con probable enfermedad residual microscópica (Rx o R1) o con estadificación III de ENSAT o con KI67% mayor al 10%. En esta serie, se encontraron 7 pacientes con indicación de terapia adyuvante de los cuales 6 recibieron Mitotane. Cuatro de ellos continuaron libres de recaída y solamente 2 recayeron con una media de tiempo a la recaída de 16,1 meses (rango 15,5 a 16,7). Por el pequeño tamaño de la muestra no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recaída ni en la supervivencia global.

La supervivencia global a 5 años está asociada con el estadio tumoral de la Red Europea para el estudio de los Tumores Adrenales - ENSAT (8), siendo del 66% al 82% para el estadio I, del 58% al 64% para el estadio II, del 24% al 50% para el estadio III y tan solo del 0% a 17% para el estadio IV (9). En este estudio no fue posible estimar la tasa de supervivencia global a 5 años estratificada por estadio ENSAT dadas las limitaciones de la muestra.

Conclusión

En esta serie de casos se caracterizaron los pacientes con carcinoma adrenal tratados con cirugía o manejo médico en una institución oncológica en un periodo de 11 años. Se destaca la menor frecuencia de resecciones R0 en los pacientes llevados a cirugía con intención curativa, comparado con los datos de otras series, posiblemente debido a que la mayor parte de los pacientes fueron operados en centros no oncológicos y luego remitidos para continuar tratamiento y seguimiento. También se resalta la adherencia a las guías ESMO en cuanto a los esquemas de adyuvancia y quimioterapia, y los desenlaces observados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, que son comparables a los publicados por instituciones con alta experiencia en patología adrenal. Se concluye con esto, que debe procurarse el tratamiento de pacientes con carcinoma adrenocortical en instituciones que puedan ofrecer experticia y manejo multidisciplinario.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Conflicto de intereses

LFFM ha sido conferencista para Valentech Pharma, una empresa importadora de Mitotane en Colombia.

Agradecimientos

No hay agradecimientos.

Bibliografía

- Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in Adrenocortical Carcinoma. 2015;98(March):4551-64.
- Kerkhofs TMA, Verhoeven R, Ven der Zaan J. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49:2579-86.
- Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):841-9.
- Turbendian H, Strong V, Hsu M, Ghossein R a., Fahey T. Adrenocortical carcinoma: The influence of large vessel extension. *Surgery*. 2010;148(6):1057-64.
- Freire D, Siqueira S, Zerbini M, Wajchenberg B, Corrêa-Giannella M, Lucon A. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol*. 2013;79(4):468-75.
- Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):395-407
- Bilimoria K, Shen W, Elaraj D, Bentrem D, Winchester D. Adrenocortical Carcinoma in the United States. Treatment Utilization and Prognostic Factors. *Cancer*. 2008;113:3130-6.
- Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(9):263-70.
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243-50.
- Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:891-9.
- Lekha Madhavan Nair, Jagathnath Krishna, Aswin Kumar Clinicopathological features and outcomes of adrenocortical carcinoma. A single institution experience *Indian J Urol* 2019 Jul Sep 35(3)213-217
- Loncar Z, Djukic V, Zivaljevic V, Pekmezovic T. Survival and prognostic factors for adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *BMC Urol*. 2015;15:43-50.
- Nieman L. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-13.
- Creemers S, Hofland L, Korpershoek E, Franssen J, van Kemenade F, de Herder WW. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:R43-69.
- Choi Y.M, Kwon H, Ji Jeon M, Sung T-Y, Hong S, et al. Clinicopathological Features Associated With the Prognosis of Patients With Adrenal Cortical Carcinoma. *Medicine*. 2016; 95(21): e3736
- Miller B, Gauger P, Hammer G, Giordano T, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(7):995-61.
- Sada A, Asaad M, Bews KA, Thompson GB, Young WF Jr, Bancos I, Farley DR, Dy BM, Lyden ML, Habermann EB, McKenzie TJ. Comparison between functional and non-functional adrenocortical. *Carcinoma. Surgery*. 2019;sep 19. pii: S0039-6060(19)30547-1 doi: 10.1016/j.surg.2019.04.066
- Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jul 24. pii: EJE-18-0608. doi: 10.1530/EJE-18-0608.

19. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, Ronchi CL, Pulzer A. Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4): 1686-1695
20. Dong D, Li H, Yan W, Ji Z, Mao Q. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma *Urol Int.* 2012;88(4):400-4. doi: 10.1159/000336134. Epub 2012 Apr 5
21. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, Mannelli M, Boscaro M, Arvat E, Tiberio G, Hahner S, Zaggia B, Porpiglia F, Volante M, Fassnacht M, Terzolo M. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1358-1365. doi: 10.1210/jc.2016-2894.
22. Zhang F, Zhang F, Liu Z, Wu K, Zhu Y, Lu Y. Prognostic Role of Ki-67 in Adrenocortical Carcinoma After Primary Resection: A Retrospective Mono-Institutional Study. *Adv Ther.* 2019 Aug 30. doi: 10.1007/s12325-019-01050-0.

ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemiología del cáncer pancreático en Quito: 1986-2016

Epidemiology of pancreatic cancer in Quito, 1986 - 2016

David Guzmán^a , Wilmer Tarupi^a , Patricia Cueva^b

Fecha de sometimiento: 10/07/2020, fecha de aceptación: 22/11/2020

Disponible en internet: 01/02/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.708>

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer is one of the deadliest forms of cancer in the world, with a 9% net survival rate in 5 years. Although the understanding of its pathophysiology has improved, early detection options continue to be a challenge for global public health. This article describes the temporal trend of incidence and mortality in Quito, Ecuador, from 1986 to 2016, as well as the evolution of its diagnostic criteria.

Methodology: Using data of the population-based Quito Cancer Registry, standardized annual incidence and mortality rates were calculated by age according to sex. The analysis included case distribution according to diagnostic basis. To estimate the average annual percentage change (AAPC), Joinpoint Regression Analysis was performed.

Results: During the analysis period, incidence rate decreased from 3.8 to 3.5 cases in men (AAPC: -1.0; CI 95%: -1.9; -0.1) and remained stable in women. The mortality rate increased in women (AAPC: 1.3*; CI 95%: 0.2; 2.4) and remained stable in men. Over time, the proportion of histological verification has increased 109% in men and 76% in women.

Conclusions: An improvement in the quality of information recording is evident; however, the proportion of histological verification is still low in Quito compared to the regional level. The study underscores the need to intensify efforts for adequate and timely diagnosis.

Keywords: pancreatic cancer, histological verification, diagnostic basis, incidence, mortality, Ecuador.

Resumen

Introducción: El cáncer de páncreas se encuentra entre los tipos de cáncer más mortales en el mundo, con una tasa de supervivencia neta del 9% a los 5 años. Si bien ha mejorado la comprensión de la fisiopatología, las opciones de detección temprana y tratamiento siguen siendo un desafío importante para la Salud Pública mundial. Este artículo busca describir la tendencia temporal de incidencia y mortalidad en la ciudad de Quito, de 1986 a 2016, así como la evolución de su base diagnóstica.

Metodología: Utilizando datos del Registro de Cáncer de Base Poblacional de Quito, se calcularon las tasas anuales de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad según sexo. El análisis incluyó la distribución de los casos de acuerdo con la base diagnóstica. El análisis de regresión joinpoint se realizó para estimar el cambio porcentual anual promedio (CPAP).

Resultados: Durante el período de análisis, la tasa de incidencia disminuyó de 3.8 a 3.1 casos en hombres (CPAP: -1.0* Intervalos de confianza al 95% (IC95%): -1,9; -0.1) y se mantuvo estable en mujeres. La tasa de mortalidad se incrementó en mujeres (CPAP: 1.3* IC95%:0.2; 2.4) y se mantuvo estable en hombres. Con el tiempo, la proporción de verificación histológica de los casos se incrementó en un 109% en hombres y en un 76% en mujeres.

Conclusiones: Se evidencia una mejora en la calidad de registro de la información; sin embargo, la proporción de verificación histológica es aún baja en Quito comparado con las estimaciones a nivel regional. Se subraya la necesidad de intensificar los esfuerzos del diagnóstico oportuno y adecuado.

Palabras clave: cáncer pancreático, verificación histológica, base diagnóstica, incidencia, mortalidad, Ecuador.

^a. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

^b. Registro Nacional de Tumores, SOLCA Núcleo de Quito, Quito, Ecuador.

Introducción

El páncreas es un sitio relativamente común para el desarrollo de neoplasias, pero eso no caracteriza a este tipo de cáncer, sino su agresividad y consecuente mortalidad. A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la séptima causa más común de mortalidad relacionada con cáncer, con una tasa general de supervivencia a los 5 años del 9%. El tipo más común de cáncer de páncreas, con más del 90% de los casos, es el adenocarcinoma ductal pancreático infiltrante, cuya agresividad está relacionada con una respuesta estromal intensa alrededor de las células epiteliales neoplásicas glandulares, que podría incluso limitar la entrega efectiva de agentes terapéuticos (1). Por otro lado, la mortalidad estaría relacionada con las dificultades en el diagnóstico temprano, ya que comúnmente se diagnostica en una etapa avanzada (estadio III o IV), cuando el tratamiento curativo es nulo y el pronóstico muy pobre.

En sus primeras etapas, el cáncer de páncreas generalmente carece de síntomas (2). Tras la progresión del tumor, se manifiesta con un inicio gradual de síntomas inespecíficos, como ictericia, pérdida de peso, acolia, dolor abdominal y fatiga, características que dificultan el diagnóstico oportuno (3). Los métodos diagnósticos específicos son la resonancia magnética nuclear y la colangiopancreatografía; sin embargo, su limitado acceso en los Sistemas de salud constituye un obstáculo para su manejo. Se ha documentado que en países con Sistemas de salud segmentados y fragmentados, el inicio del tratamiento se retrasa, lo cual contribuye a las altas tasas de mortalidad en la región latinoamericana (4).

En el año 2018, se diagnosticaron alrededor de 459,000 nuevos casos de adenocarcinoma ductal pancreático en todo el mundo, con tasas de incidencia estandarizadas que van desde 8,7 a 10,8 en Europa, en América del Norte 7,7 por 100,000, en general, los países de mayor desarrollo económico (5). Las tasas de incidencia más bajas (~ 1.0 por 100,000) se observaron en África oriental y Asia central y meridional, así como también en países de Centro y Suramérica. A diferencia de otros tipos de cáncer, el pancreático muestra una mortalidad más elevada, debido a su agresividad post diagnóstico con 432,242 casos de muerte, equivalentes a 4.5% de las defunciones por cáncer a nivel mundial, por encima de tumores de mayor incidencia como el de tiroides, cuyo índice de mortalidad es (41,071 defunciones - 0.4%), el cáncer

de cérvix (311,365 defunciones - 3.3%) y defunciones por cáncer de próstata (358,989 - 3.8%) (6).

Este comportamiento está muy ligado a los factores de riesgo, formas de vida y situaciones que trae la modernidad (sedentarismo, obesidad, cigarrillo, diabetes, envejecimiento, etc.); sin embargo, es importante indagar el peso que tiene la calidad de información, por ejemplo, la verificación histológica es mayor en zonas de mayor incidencia y volumen económico estatal. De ahí que el peso que podría tener la calidad del diagnóstico para determinar un posible subdiagnóstico del cáncer de páncreas es importante.

Si bien se ha avanzado en la comprensión de la fisiopatología de este tipo de cáncer, las opciones de detección temprana y el tratamiento efectivo siguen siendo un desafío en nuestra región. Para visibilizar el comportamiento de este tipo de cáncer en la ciudad de Quito, presentamos un análisis de la evolución de la base diagnóstica, así como de las tendencias temporales, de 1986 a 2016.

Metodología

Se trata de un estudio descriptivo sobre el cáncer de páncreas, haciendo uso de la información que recoge el registro de cáncer de base poblacional de Quito, el cual se encarga de captar todos los casos de cáncer diagnosticados en la ciudad mediante una recolección activa (7). La metodología está estandarizada con los lineamientos de la Asociación Internacional de Registros del Cáncer (IACR por sus siglas en inglés) (8).

Población

La población corresponde a las personas residentes en Quito de acuerdo con los censos poblacionales 1990, 2001, 2010 (9,10,11).

Casos

Se trata de todos los casos de cáncer de páncreas (C25) diagnosticados en Quito entre 1986 y 2016, independientemente de su base diagnóstica. Los datos se presentan de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ra ed. (ICDO 3). Se utilizó la información de los casos de acuerdo con la fuente de información; la primera fuente de información corresponde a los archivos de los

laboratorios de patología, hematología y citología de todos los establecimientos y consultorios del sistema de salud; la segunda fuente de información constituye la historia clínica o la información que reporta el médico tratante, y las defunciones reportadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) (7).

Análisis

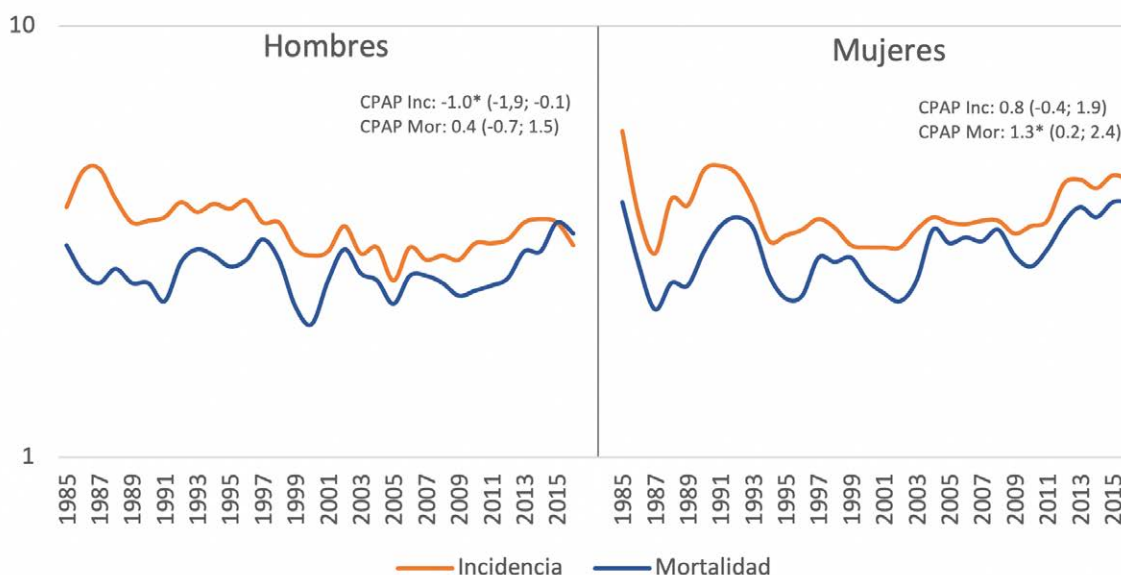
Las tasas de incidencia y mortalidad, estandarizadas por edad y sexo (TIE, expresadas por 100,000 personas-años), se calcularon por el método directo, utilizando la población estándar mundial Segi. Para estudiar la tendencia de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer durante el período 1986-2016, se estimó el cambio porcentual anual promedio (CPAP). Al describir el cambio, los términos “aumenta” o “disminuye” se usaron cuando el CPAP fue significativamente diferente de cero (valores de $p < 0.05$); de lo contrario, se utilizó el término “estable”. Las pruebas de significancia se realizaron usando la técnica de permutación de Montecarlo. Todos los análisis se realizaron con el Programa de Regresión Joinpoint versión 4.5.0.1, del

Programa de Investigación de Vigilancia del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (12). El análisis también incluye la distribución de los casos de acuerdo con la base diagnóstica en seis períodos: 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005, 2006-2010 y 2011-2016, y separados por sexo.

Resultados

Durante el periodo de análisis se registraron 792 casos de cáncer pancreático en mujeres y 554 casos en hombres en Quito. La edad promedio al diagnóstico para el último periodo (2011 - 2016) fue de 67 años (DE= 14,74).

Con el tiempo, la tasa de incidencia disminuyó de 3.8 a 3.1 casos por 100,000 en hombres (CPAP: -1.0; Intervalos de Confianza al 95% (IC95%): -1.9, -0.1), y se mantuvo estable en mujeres. La tasa de mortalidad se mantuvo estable en hombres; y en mujeres, aunque con un igual estimado, la tendencia muestra un incremento significativo (CPAP: 1.3; IC95%: 0.2; 2.4) (Figura 1).



Y: Tasas estandarizadas por edad por 100.000 personas-año / escala logarítmica; X: año de diagnóstico; CPAP: Cambio porcentual anual promedio, las cifras entre paréntesis son Intervalos de confianza al 95% de CPAP; una estrella indica significancia estadística en $p < 0.05$

Figura 1. Tendencia de la incidencia y mortalidad del cáncer de páncreas. Quito 1986 - 2016, por año y sexo.

La razón Mortalidad/Incidencia para el último período 2011-2016 en Quito fue de 92.9% en hombres y de 86.8% en mujeres. En relación con la base diagnóstica se evidencia un incremento importante en el diagnóstico por microscopía, pasando de 25.0% en mujeres y

20.6% en hombres en el primer periodo (1986-1990), a 47.9% y 48.1% en el último periodo (2011-2016) respectivamente. El diagnóstico por imagen también evidencia un incremento a lo largo del periodo de estudio, pasando de 19.1 a 29.8% en mujeres y de

19.0 a 33.1% en hombres. Por otro lado, se muestra una disminución tanto en el diagnóstico clínico como en el porcentaje de certificados de defunción como métodos diagnósticos (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los casos de acuerdo con la base diagnóstica

Sexo	Periodo	Microscópico %	Imagen y cirugía %	Clínica %	SCD %	Total de casos (N)
Mujeres	1986-1990	25.0	19.1	10.3	45.6	68
	1991-1995	26.1	15.2	12.0	46.7	92
	1996-2000	34.6	23.1	5.8	36.5	104
	2001-2005	34.2	29.2	3.3	33.3	120
	2006-2010	33.6	33.5	2.1	30.8	143
	2011-2016	47.9	29.8	0.8	21.5	265
Hombres	1986-1990	20.6	19.0	22.3	38.1	63
	1991-1995	22.7	20.0	22.7	34.6	75
	1996-2000	37.3	32.0	6.7	24.0	75
	2001-2005	37.0	30.4	4.3	28.3	92
	2006-2010	35.8	34.7	0.0	29.5	95
	2011-2016	48.1	33.1	0.0	18.8	154

SCD%: Solo Certificado de Defunción

La gran mayoría de casos (55,1%) fueron diagnosticados en el segmento privado del Sistema de Salud ecuatoriano. Posteriormente, los pacientes migran a los segmentos públicos y sin fines de lucro para recibir manejo clínico. De manera que, por ejemplo,

el segmento de la seguridad social diagnostica únicamente al 25% del total de pacientes, pero para su tratamiento acoge a nuevos pacientes derivados del sector privado, alcanzando un porcentaje del 37% (Figuras 2 y 3).

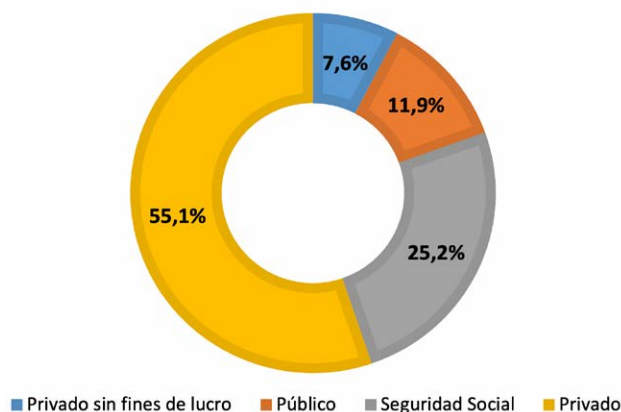


Figura 2. Distribución de los casos de acuerdo con el primer establecimiento de contacto. 2011 - 2016.

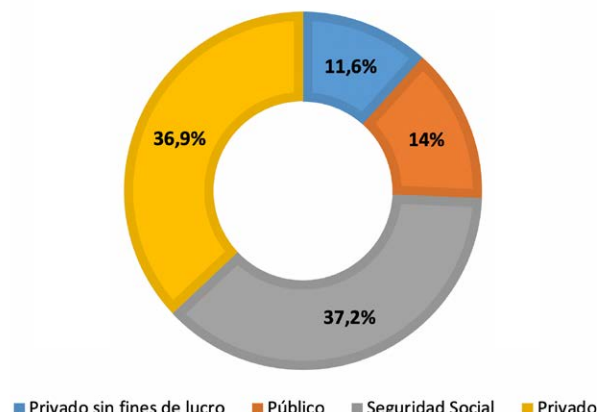


Figura 3. Distribución de los casos de acuerdo con el segundo establecimiento de contacto. 2011 - 2016.

Discusión

Durante un período de 31 años, la incidencia y mortalidad del cáncer pancreático han permanecido relativamente estables en Quito, tanto en mujeres como en hombres, con tasas cercanas al promedio mundial (13). Según GLOBOCAN, Ecuador presenta una tasa de incidencia de 3.2 para ambos sexos, inferior al resto de Suramérica (4.5), y mucho más distante de las tasas en Europa, donde las mismas oscilan entre 8,7 a 10,8 y de América del Norte, cuyo promedio es de 7,6 (14).

A nivel regional, se ha estimado un incremento en la incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas durante el periodo 1990 a 2017 (15). En Quito no se evidencia este comportamiento, probablemente por el periodo de estudio que incluye los primeros años del registro de la ciudad, en los cuales la calidad de la información fue baja. Estos 5 años iniciales de operación del registro podrían tener un peso importante en el comportamiento, diferente de la tendencia registrada en este estudio.

La razón mortalidad incidencia de 92.9% en hombres y de 86.8% en mujeres se corrobora con la alta letalidad del cáncer pancreático. En América Latina, se reportan razones que oscilan desde 90% (hombres en Brasil) a 128,8% (hombres en Chile) (16).

En relación con la base diagnóstica del cáncer de páncreas, se evidencia un incremento sostenido en la proporción de verificación histológica; durante todo el periodo de estudio en hombres se observa un incremento de 133% y de 91% en mujeres.

El descenso del diagnóstico por certificado de defunción únicamente también es importante, pasando de 45.6% a 21.5% en mujeres, 38.1% a 18.1% en hombres; no obstante, los índices aún son bajos en términos de calidad de la información. En relación con el certificado de defunción como método diagnóstico a nivel regional, los valores oscilan entre 3,6% en Colombia, 42.7% en Argentina, y la verificación histológica varía desde 23,5% en Chile hasta 84,6 en Brasil (16).

El diagnóstico por histología o citología es considerado tradicionalmente como el “gold standard”, mientras que el diagnóstico que se basa en otros criterios suscita sospechas en cuanto a su precisión. Sin embargo, tomando en cuenta las dificultades para realizar una biopsia de páncreas, el incremento en la

verificación histológica durante los últimos 31 años es importante en Quito (17).

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) presentan una sensibilidad del 89% y especificidad del 90%. El ultrasonido (US) en cambio, identifica lesiones sólidas menores de 2 cm, capaz de verse potenciado con la punción con aspiración de aguja fina (PAAF) para su posterior verificación histológica (2). Los biomarcadores resultan un método temprano coadyuvante de detección de cáncer. El CA 19-9 es el único método diagnóstico aprobado por la United States Food and Drug Administration (FDA), para el manejo rutinario del cáncer de páncreas; sin embargo, su bajo valor predictivo no ayuda en el tamizaje en personas asintomáticas sino como un monitor de la respuesta al tratamiento y marcador de recurrencia (2).

En Quito, entre 2011-2016, el diagnóstico por imagen o cirugía se incrementó también, situación que refleja la mejora en la adecuación de la atención oncológica en la ciudad. No obstante, es el segmento privado quien satisface esta necesidad en mayor proporción, implicando un gasto de bolsillo que no todos los pacientes pueden cumplir. El equipamiento e infraestructura de la atención oncológica en el segmento público y de la seguridad social ha sido retardado con relación al desarrollo que ha tenido el segmento privado. Además, el segmento público tiene las limitaciones de su fragmentación, en donde distintos subsistemas manejan sus propios arreglos de financiamiento, gestión de servicios, sistemas de información, sistemas de afiliación y provisión de recursos.

La dificultad de acceso a atención oncológica en Ecuador se refleja en la mayor proporción de pacientes que son diagnosticados en el segmento privado del sistema de salud (18). En ese sentido, el análisis del segundo establecimiento de contacto nos permite visibilizar la movilidad que se genera por parte de los pacientes para acceder a la atención oncológica. Una vez que reciben el diagnóstico, en un laboratorio privado de patología en su gran mayoría, acuden a hospitales generalmente públicos, de la seguridad social o sin fines de lucro para recibir atención. Situación que redundo en dificultades de acceso a atención oncológica.

La evaluación de la atención oncológica en Latinoamérica mostró el impacto negativo de la estructura segmentada y fragmentada en el acceso a

diagnóstico y tratamiento de la población afectada, y su consecuente impacto en la garantía del derecho a la salud, evidente en el aumento de los indicadores de mortalidad (4). Si bien en Ecuador ha existido un incremento en el gasto estatal en salud durante las últimas dos décadas, y se ha trabajado en estrategias para disminuir el impacto de la segmentación del sistema de salud a través, por ejemplo, de la conformación de la Red Integral de Atención en Salud, esto no ha permitido mejorar los indicadores de mortalidad por el cáncer de páncreas. Es evidente la transformación en la base diagnóstica del cáncer pancreático durante los 31 años de análisis, situación que no repercute en el cumplimiento de la reducción del número de muertes.

Por otro lado, uno de los indicadores que refleja la efectividad general del servicio de salud con relación al cáncer es la sobrevivencia neta a 5 años; en el cáncer pancreático ésta se ha mantenido estable a lo largo de los últimos 15 años en Ecuador, variando de 8.5% en el periodo 2000-2005, a 9% en el periodo 2005-2009 y, a 8.4% en el periodo 2010-2014 (19, 20), muy por debajo de la media mundial. Esto corrobora las limitaciones en el acceso al manejo integral del cáncer pancreático en Ecuador.

Lograr un diagnóstico oportuno del cáncer de páncreas es clave en la reducción de la mortalidad y en la mejora de los indicadores de sobrevivencia. Este logro tiene que ver con la responsabilidad individual del manejo de factores de riesgo, pero sobre todo, con la responsabilidad estatal para garantizar la salud, y en términos sanitarios, el acceso oportuno y equitativo a una atención oncológica integral.

Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) representan el estándar de oro en lo que se refiere al suministro de información sobre la incidencia del cáncer en una población definida; estos registros también pueden servir para identificar las posibles causas del cáncer en la comunidad y para evaluar el impacto de las actividades de control de esta enfermedad. La fortaleza de este estudio recae en el uso de información proporcionada por el registro de cáncer de base poblacional de Quito, considerado como de alta calidad, lo que garantiza el monitoreo de las acciones en salud pública. La multiplicidad de fuentes de información nos permite suponer que se registraron casi todos los cánceres pancreáticos recién diagnosticados. Otra fortaleza radica en el hecho de que el esquema de registro y las reglas

de codificación permanecieron iguales durante el periodo de estudio.

Tomando en cuenta el envejecimiento de la población y el cambio en los estilos de vida de la población producto de la modernidad, se estima que el cáncer de páncreas se convertirá en un problema de salud pública que requerirá de políticas públicas para su manejo integral. Por lo que el seguimiento de los indicadores constituye un elemento fundamental para la toma de decisiones.

Conclusión

Se evidencia una mejora en la calidad de la atención oncológica en Quito, que se refleja en el registro de la información; sin embargo, las condiciones del diagnóstico en este caso particular de cáncer subrayan la necesidad de intensificar los esfuerzos del diagnóstico oportuno y manejo adecuado para toda la población.

Consideraciones éticas

Este artículo se basa en un análisis secundario de datos sobre casos/muertes y recuentos de población en forma agregada que el Registro de Cáncer de Quito y el Instituto Nacional de Estadística y Censos ponen a disposición pública, respectivamente. Todos los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de experimentación humana (institucional y nacional) y de conformidad con la Declaración de Helsinki de 1964 y versiones posteriores.

Agradecimientos

A María Belén Morejón, Mónica Galarza, Doris Chauca, Paulina Bedón y Silvia Jacho, registradoras del registro del cáncer de base poblacional de Quito, por su perseverante trabajo. A Irina Vallejos MD, por sus aportes al documento.

Bibliografía.

1. Yin, F., Saad, M., Xie, H., Lin, J., Jackson, C. R., Ren, B., et al. (2020). Validation of American Joint Committee on Cancer 8th edition of TNM staging in resected distal pancreatic cancer. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* 2020; 11(2), 25.

2. De La Cruz, M. S. D., Young, A. P., & Ruffin, M. T. (2014). Diagnosis and management of pancreatic cancer. *American family physician*, 2014; 89(8), 626-632.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
4. Goss, P. E., Lee, B. L., Badovinac-Crnjevic, T., Strasser-Weippl, K., Chavarri-Guerra, Y., St Louis, J., et al (2013). Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(5):391-436. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70048-2.
5. Forman, D., Bray, F., Brewster, D. H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., Piñeros, M., ... & Ferlay, J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> (Accessed last time 28/10/2020)
6. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
7. Registro Nacional de Tumores (RNT). Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi, W. editores. 2019. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015. 2019; Quito. 16 ed.
8. Piñeros, M., Abriata, M. G., Mery, L., & Bray, F. (2018). Cancer registration for cancer control in Latin America: a status and progress report. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 41, e2
9. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) (1990). Quito-Ecuador. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/>
10. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) (2001). Quito-Ecuador. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/>
11. Villacís B., Carrillo D. (2011). Estadística Demográfica en el Ecuador: Diagnóstico y Propuesta. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Quito - Ecuador. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>
12. National Cancer Institute. Surveillance Research: Joinpoint Regression Program. 2015, <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/22222>
13. Corral F., Cueva P., Yépez J., Tarupi W. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49(1): 35-41. Doi: 10.25100/cm.v49i1
14. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
15. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, |392(10159), 1923.
16. Bray F, Colombet M, Mery L, et al, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://ci5.iarc.fr>. (Accessed last time 27/10/2020)
17. Nilda Villacrés. 2016. Análisis del financiamiento de la atención del cáncer en el Ecuador: un reto para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2016; 41 (1):185-194
18. Ruales J, Checa F. 2018. La atención de cáncer en el Ecuador: pasado, presente y futuro. *Rev. Fac. Cien Med (Quito)* 2018;43 (1): 7-14
19. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, Wang S, Parkin D. 2015. Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios. IARC: Publicaciones técnicas 2015; No 43.
20. Molina A. 2019. Funcionamiento y Gobernanza del Sistema Nacional de Salud del Ecuador. 2019. Íconos. *Revista de Ciencias Sociales*, (63), 185-205.

REPORTE DE CASOS

Cáncer de mama triple negativo asociado a dermatomiositis paraneoplásica: Reporte de caso y revisión de la literatura

Triple-negative breast cancer associated with paraneoplastic dermatomyositis: Case report and literature review

Miller Lasso-Carlosama^a, Eduardo Rojas-Andrade^a, Carolín Gómez-Torres^b, July A. Russi^c

Fecha de sometimiento: 07/07/2020, fecha de aceptación: 18/09/2020

Disponible en internet: 01/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.707>

Abstract

Dermatomyositis (DM) is a well-defined immune-mediated inflammatory myopathy, with specific involvement of skeletal muscle and variable involvement of skin and other organs. It is characterized by proximal muscle weakness, pathognomonic skin lesions of dermatomyositis such as Gottron's sign, violaceous or heliotrope rash, and evidence of muscle inflammation due to elevated enzymes, myopathic changes on electromyography, and abnormal muscle biopsy. It has a well-established association with different types of cancer, but its association with breast cancer is rare. When they occur concomitantly, their diagnosis requires a multidisciplinary study to confirm the paraneoplastic origin versus a primarily autoimmune etiology that may require targeted immunosuppressive therapy. We describe the case of a patient with a simultaneous diagnosis of triple-negative infiltrating breast carcinoma and criteria for dermatomyositis as a paraneoplastic manifestation.

Keywords: dermatomyositis, paraneoplastic syndrome, triple-negative breast carcinoma, Raynaud's phenomenon, chemotherapy, cytotoxic therapy, corticosteroid.

Resumen

La dermatomiositis (DM) es un tipo de miopatía inflamatoria bien definida, inmunomediada, con afectación específica del músculo esquelético y con compromiso variable de piel y otros órganos. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, lesiones cutáneas patognomónicas de dermatomiositis como el signo de Gottron, eritema violáceo o heliotropo, y evidencia de inflamación muscular por enzimas elevadas, cambios miopáticos en electromiografía y biopsia muscular anormal. Tiene una asociación bien establecida con diferentes tipos de cáncer pero es rara su asociación con cáncer de mama. Cuando se presentan de manera concomitante, su diagnóstico requiere un estudio multidisciplinario para orientar el origen paraneoplásico frente a una etiología propiamente autoinmune que requiera terapia inmunosupresora dirigida. Describimos el caso de una paciente con diagnóstico simultáneo de carcinoma infiltrante de mama triple negativo y criterios de dermatomiositis como manifestación paraneoplásica.

Palabras clave: Dermatomiositis, Síndrome paraneoplásico, Carcinoma de mama triple negativo, fenómeno de Raynaud, quimioterapia, terapia citotóxica, corticoesteroide.

Presentación del caso

Paciente femenina de 63 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial y dislipidemia mixta, historia familiar de cáncer en hermana fallecida a los 50 años y sobrina fallecida a los 34 años por carcinoma de mama de biología tumoral desconocida. En el año 2018 consultó al Instituto Nacional de Cancerología

por masa palpable de crecimiento progresivo en mama derecha, asociado a mialgias generalizadas, con disminución de la fuerza de predominio proximal en las cuatro extremidades que limitaba la marcha. En la evaluación médica inicial se documentó una masa tumoral de 4.5 X 4.5 cm con edema de piel 20-30 %, y adenopatía tumoral de 1.5 cm palpable en axila. Además, signos de isquemia digital en el tercer

^a. Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

^c. Departamento de Oncología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Miller Lasso Carlosama **Correo electrónico:** mlasso@hotmail.com

y cuarto dedo de mano derecha, con fenómeno de Raynaud de dos fases y pérdida de los dermatoglifos en todos los dedos de las manos con esclerosis leve.

Fue evaluada mediante mamografía, ecografía mamaria, tomografías contrastadas de tórax, abdomen y pelvis con hallazgos de lesión de aspecto neoplásico en cuadrantes externos de mama derecha, signos de compromiso secundario ganglionar retropectoral y axilar derecho, sin lesiones pulmonares sugestivas de metástasis; a nivel abdominal, lesiones focales hepáticas de aspecto quístico también visualizadas por resonancia contrastada. Gamaografía ósea sin lesiones de aspecto metastásico; sin embargo, con hallazgos sugestivos de miositis en diferentes grupos musculares.

Se le practicó una biopsia en Tru-Cut cuya patología informó carcinoma infiltrante Grado III (Score Nottingham 8/9), de tipo no especial extensamente necrosado, con invasión linfática y perineural en los 5 fragmentos revisados, ocupando el 90% del tejido representado; inmunohistoquímica con receptores hormonales negativos, receptor HER-2 no sobreexpresado y un índice de proliferación Ki67 40%.

Fue valorada en consulta bidisciplinaria de oncología clínica y cirugía de seno y tejidos blandos, en la cual se orienta al origen paraneoplásico de la miopatía inflamatoria, teniendo en cuenta resultados de electromiografía indicativos de enfermedad subaguda intrínseca severa de la fibra muscular, con compromiso generalizado, mayor afección en miembros inferiores, sin evidencia electrofisiológica para polineuropatía de grandes fibras. Laboratorios que evidenciaron transaminasas elevadas entre 8-10 veces del límite superior normal, creatin quinasa total mayor de 10.000, factor reumatoideo cuantitativo negativo, anticuerpos antinucleares (ANAs) positivo 1:160, patrón citoplasmático, anti-DNA negativo, anticitoplasmáticos negativos (anti-mieloperoxidasa y antiproteína 3), anticardiolipinas IgG positivo / IgM negativo, y anticuerpos antinucleares extractables negativos (Anti Ro, Anti Sm). Hepatitis B AgS y anticore negativo, Anticuerpo de Hepatitis C negativo, VIH negativo. Habiéndose descartado hepatitis de otras causas, las enzimas hepáticas elevadas se consideraron secundarias al compromiso inflamatorio muscular, y con los mencionados anticuerpos negativos. Se realizó prueba terapéutica no exitosa con corticoide oral a dosis de 1 mg / kg / día.

Se indicó inicio de poliquimioterapia con esquema de doxorrubicina más ciclofosfamida y dexametasona, del cual recibió un ciclo. Posteriormente, presentó deterioro de estado general hasta ECOG 4, finalmente disnea súbita mMRC 4/4, no otros síntomas; decidió de manera voluntaria no consultar, con progresión de la enfermedad y posteriormente su fallecimiento.

Discusión

La dermatomiositis (DM) es un tipo de miopatía inflamatoria bien definida, inmunomediada, con afectación específica del músculo esquelético y con compromiso variable de la piel y otros órganos. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, lesiones cutáneas patognomónicas de dermatomiositis como el signo de Gottron, eritema violáceo o heliotropo, y evidencia de inflamación muscular por enzimas elevadas, cambios miopáticos en electromiografía y biopsia muscular anormal (1). Es considerada una enfermedad sistémica, que puede estar asociada con artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y presencia de autoanticuerpos.

Existen diferentes criterios diagnósticos y clasificatorios para las miopatías inflamatorias. Bohan y Peter proponen, además de los criterios clínicos, laboratorios, electromiográficos y biopsia, una clasificación etiológica en 5 grupos, que incluye la DM (o también polimiositis) asociada a neoplasia correspondiente al Grupo IV, con una sensibilidad de 74-100% y una especificidad del 29% (2). Posteriormente, la Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR) presentan una clasificación basada en un puntaje de síntomas, signos, laboratorio y biopsia; se considera miopatía inflamatoria cuando la suma del puntaje da una probabilidad mayor a 55% (3), con una sensibilidad entre 87-93% con validación interna y externa (4).

La asociación de miopatías inflamatorias con cáncer se ha descrito en la literatura desde 1919 (5), y desde entonces reportada en múltiples estudios (6, 7, 8, 9, 10, 11), incluidos estudios poblacionales que informan una relación de riesgo de desarrollar cáncer de 3 a 6 veces superior en pacientes con dermatomiositis, comparados con la población general, documentándose la patología neoplásica antes, simultáneamente o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria (12, 13, 14). Así mismo, el

diagnóstico de la miopatía inflamatoria puede ser simultáneo a la evidencia de un tumor primario y/o durante la recurrencia, mientras que en otros casos una miopatía inflamatoria previamente diagnosticada puede reactivarse cuando aparece un cáncer (15). El 70% de los cánceres que cursan con miopatías inflamatorias corresponden a adenocarcinomas de cérvix, pulmón, ovarios, páncreas, vejiga y estómago (16). Es rara la asociación con cáncer de mama.

Una revisión de la literatura de DM asociado a cáncer de mama entre 1999-2016, identificó 44 casos de los cuales se analizó una cohorte de 25 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de diagnóstico de cáncer fue 58 años (39-74), el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo en un 75%, y el tiempo promedio entre el diagnóstico de cáncer y la presentación de DM fue de un mes; el 24% de las pacientes manifestaron los síntomas de DM antes del diagnóstico de cáncer. El 72% de los casos se encontraron en estadios avanzados (III o IV) y no hubo diferencias significativas en la biología tumoral, siendo similar la distribución de triple negativo, HER2 positivo y receptor hormonal positivo (17). El cáncer asociado DM tiene un comportamiento usualmente paraneoplásico; aparece entre 2 a 3 años antes o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria, y la mayoría mejoran tras el tratamiento quimioterápico, ya sea por resolución de la neoplasia o por la acción inmunodepresora del tratamiento antineoplásico (18). Las manifestaciones sistémicas incluyen afectación pulmonar intersticial en casi la mitad de los casos, el compromiso cardíaco es raro pero cuando se presenta lo hace como una miocarditis que puede evolucionar a una miocardiopatía dilatada (18), lo cual es de gran importancia en los pacientes oncológicos con terapias cardiotóxicas o neumotóxicas, sumando una gran carga de comorbilidad.

Los mecanismos fisiopatológicos no son completamente entendidos a la fecha, pero se han observado niveles elevados de autoantígenos en varios cánceres asociados con el desarrollo de miopatía inflamatoria que no se expresan en el tejido normal (19), los cuales son los mismos antígenos que se sobreexpresan en células afectadas por miositis. Por ende, sugiere que la respuesta inmune dirigida a las células tumorales también puede atacar autoantígenos similares en el tejido muscular, que resultan en daño muscular.

Se han descrito anticuerpos en miositis que presentan una asociación de mayor riesgo para cursar con cáncer,

como los anticuerpos contra el factor de transcripción intermediario (TIF)-1 gamma o anti-p155/140, y los anticuerpos contra la proteína de la matriz nuclear-2 (anti-NXP2 o anti-MJ o anti p140) (20,21,22). Inclusive, proponiendo un alto valor predictivo negativo para el anti-p155 (23). Pese a esto, en la práctica clínica puede resultar compleja la diferenciación entre el origen paraneoplásico de una miopatía inflamatoria versus una etiología propiamente autoinmune de la enfermedad que requiera terapia dirigida inmunosupresora.

En cuanto al tratamiento de la DM, el objetivo principal es mejorar la fuerza muscular y prevenir el daño progresivo de otros órganos afectados, en especial las complicaciones a nivel cardíaco y pulmonar que representan el 44% de la mortalidad (24). No existe una guía de manejo específica para el escenario de asociación con cáncer de mama. La quimioterapia es el eje del tratamiento de las neoplasias, con frecuentes efectos adversos; presenta un potencial de causar miopatías, específicamente casos descritos con ciclofosfamida, taxanos, gemcitabina y los esteroides, que son utilizados en el tratamiento de este caso (25). Se recomienda ajuste de la dosis de los fármacos, asegurar la premedicación adecuada, hidratación exhaustiva y monitoreo estrecho clínico y paraclínico con creatina fosfocinasa (cpk), electrolitos función renal, función hepática.

El pilar del tratamiento de la DM, de presentación primaria autoinmune, consiste en altas dosis de glucocorticoides, típicamente iniciando con una dosis diaria entre 1 a 1,5 mg/kg, y en casos que cursen con criterios de severidad como disfagia o disnea, se debe iniciar corticoide endovenoso en pulso de 1 g al día durante 3 días; también puede requerir, dependiendo de la severidad, el uso de inmunoglobulina G endovenosa (IVIG) a dosis de 2 g/kg por 5 días durante el episodio agudo, y debido a que la IVIG puede tardar hasta 3 a 4 meses en ejercer efecto, se recomienda la continuidad a 1 g/kg/día durante 2 días mensualmente, por un mínimo de 6 a 12 meses (26). Otras terapias disponibles como el metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo deben ser evaluadas de forma multidisciplinaria con reumatología en caso de refractariedad al manejo de primera línea. En el escenario de DM de presentación paraneoplásica, se ha observado mejoría de los signos inflamatorios posteriormente al tratamiento del tumor primario.

Conclusión

La DM como manifestación paraneoplásica es una enfermedad rara y compleja que requiere un enfoque multidisciplinario y una alta sospecha clínica, apoyándose en paraclínicos en aras del inicio temprano de la terapia, y con esto disminuir la probabilidad de complicaciones en diferentes sistemas que sumen comorbilidad a los pacientes oncológicos. No existe una terapia dirigida, en el escenario específico de DM asociada a cáncer, más allá del tratamiento oncológico de la neoplasia, con lo cual se ha observado mejoría; en casos de complicaciones asociadas a DM y/o criterios de gravedad, se recomienda el uso de corticoides a altas dosis o pulso endovenoso, y según el caso, soporte con inmunoglobulina G endovenosa y otras terapias disponibles en consenso con reumatología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Bibliografía

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (8): 403-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502202920807>
2. Linklater H, Pipitone N, Rose MR, Norwood F, Campbell R, Salvarani C, et al. Classifying idiopathic inflammatory myopathies: comparing the performance of six existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (5):767-9.
3. Bottai M, Tiärnlund A, Santoni G, Weth V, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open* 2017; 14; 3 (2): e000507. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000507>
4. Leclair V, Lundberg I. New myositis classification criteria-what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0726-4>
5. Stertz O. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53:489.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502132920706>
7. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84:68. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-1-68>
8. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986; 61:645. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62030-8](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62030-8)
9. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326:363. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260602>
10. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85:41. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1699>
11. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015; 42:282. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140566>
12. Chow WH, Gridley G, Møller M, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6:9. <https://doi.org/10.1007/BF00051675>
13. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134:1087. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008>
14. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R70. <https://doi.org/10.1186/ar2987>

15. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ivey FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol* 1990; 126:61. <https://doi.org/10.1001/archderm.126.1.61>
16. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03540-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03540-6)
17. Hendren E, Vinik O, Faragalla H. Breast cancer and dermatomyositis: a case study and literature review. *Curr Oncol*. 2017 Oct;24(5):e429-e433. <https://doi.org/10.3747/co.24.3696>
18. Selva O'Callaghan A et al. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):197-206. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)72464-1](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)72464-1)
19. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005; 201:591. <https://doi.org/10.1084/jem.20041367>
20. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:47. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181ca14ff>
21. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1345. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068502>
22. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2954. <https://doi.org/10.1002/art.38093>
23. H. Chinoy, N. Fertig, C.V. Oddis, W.E. Ollier, R.G. Cooper. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*, 66 (2007), pp. 1345-1349. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068502>
24. Taborda AL, Azevedo P, Isenberg DA. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (2): 188-93.
25. Smuder AJ. Exercise stimulates beneficial adaptations to diminish doxorubicin-induced cellular toxicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(5):R662-R672. doi:10.1152/ajpregu.00161.2019. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00161.2019>
26. Baig S, Paik JJ, Inflammatory muscle disease e An update, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101484>.

REPORTE DE CASOS

Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente de los bisfosfonatos en oncología. Reporte de caso

Atypical femur fractures, a rare adverse event of bisphosphonates in oncology: Case report

Camilo Cáceres^{a, b}, María Uribe^c, Catalina Rúa^{a, d}, Diego M. González^{a, e}

Fecha de sometimiento: 02/08/2020, fecha de aceptación: 24/01/2021

Disponible en internet: 02/02/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.716>

Abstract

Bisphosphonates are one of the fundamental pillars in the treatment of bone morbidities in patients with different types of solid tumors.¹⁻³ However, despite the experience that we have accumulated during decades, there are adverse events such as atypical fractures (AF) that due to their low frequency can go unnoticed and might not receive adequate management. There are few reports in the literature about AF in cancer treatments. We present a case of a patient with metachronous breast cancer and bone metastases at initial diagnosis, currently in remission, who presents AF of the femur after receiving bisphosphonates for 8 years.

Keywords: atypical fractures, bisphosphonates, bone morbidity, cancer.

Resumen

Los bisfosfonatos constituyen uno de los pilares fundamentales en el manejo de la morbilidad ósea de los pacientes con varios tipos de tumores sólidos (1, 3). Sin embargo, a pesar de la experiencia que tenemos por su uso desde hace décadas, existen eventos adversos como las fracturas atípicas (FA) que por su baja frecuencia pueden pasar desapercibidas y no recibir un manejo adecuado. Existen pocos reportes en la literatura de FA en el manejo de pacientes con cáncer.

Se presenta un caso en el cual una paciente con un tumor metacrónico de mama con metástasis ósea al debut, actualmente en remisión, presenta una FA de fémur tras recibir bisfosfonatos durante 8 años.

Palabras clave: fracturas atípicas, bisfosfonatos, morbilidad ósea, cáncer.

Introducción

Con el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, incluyendo el escenario metastásico, la supervivencia de los pacientes con enfermedad neoplásica se ha incrementado considerablemente, especialmente en el carcinoma de mama receptor hormonal positivo (RH+) Her-2 negativo (1-4). Esto ha generado un

cambio significativo en la forma como concebimos el cáncer, en el que cada vez cobra más importancia la morbilidad de inicio tardío asociada.

El sistema óseo es con frecuencia uno de los más afectados en las enfermedades metastásicas, siendo un foco de morbilidad importante. Esto se traduce muchas veces en un deterioro de la calidad de vida

^a Profesor del Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^b Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

^c Médico General, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

^d Médico especialista en endocrinología clínica y metabolismo. Medellín, Colombia.

^e Oncólogo clínico Instituto de Cancerología las Américas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

de los pacientes, requerimiento de hospitalizaciones o de otras intervenciones (5-6). Es allí donde los bisfosfonatos entran en el arsenal terapéutico de algunos tumores sólidos (7-9). Desde hace décadas conocemos su potencial en la reducción de eventos relacionados con el esqueleto (EREs), un término usado en investigación para agrupar fracturas patológicas, compresión medular, hipercalcemia y dolor con requerimiento de radioterapia o cirugía (7).

Presentación del caso

Paciente de 60 años con antecedente de hipertensión, diabetes y 2 tumores metacrónicos de mama. El primero se trataba de un carcinoma de la mama izquierda diagnosticado en 2001, clasificado como pT2pN1M0 RH + Her-2 negativo, manejado con cirugía conservadora, vaciamiento axilar, tratamiento adyuvante con radioterapia y sistémico con 6 ciclos de esquema FAC y tamoxifeno (5 años). Presentó una segunda neoplasia en 2012, un carcinoma de la mama derecha pT1pN0M1 RH + Her-2 negativo con metástasis esternal, para lo cual estuvo en tratamiento paliativo con paclitaxel, seguido de cirugía conservadora de mama, metastasectomía

esternal, radioterapia en mama incluyendo campo esternal y ácido zoledrónico. Adicionalmente se indicó anastrozol, pero un año después por aparente recaída ósea y pulmonar se cambió a capecitabina y fulvestrant, junto con el ácido zoledrónico. Desde finales de 2016 se decidió suspender quimioterapia y continuar manejo con fulvestrant y ácido zoledrónico trimestral, sin evidencia de enfermedad visceral u ósea activas a la fecha (año 2020).

A finales de 2019, la paciente presentó una caída de propia altura, con la que desarrolló una fractura subtrocanterica de fémur izquierdo (Figura 1), que requirió reducción con osteosíntesis. No se realizó biopsia del foco de fractura, pero dado que no había evidencia de enfermedad neoplásica visceral u ósea en cadera (Figura 3), además de cumplir con los criterios clínicos y radiológicos de la ASBMR (Tabla 1), se consideró una fractura atípica asociada al uso de bisfosfonatos. El ácido zoledrónico se había suspendido un mes antes de la fractura por un procedimiento odontológico, y se encontraba suspendido en el último control por oncología y continuó fulvestrant.

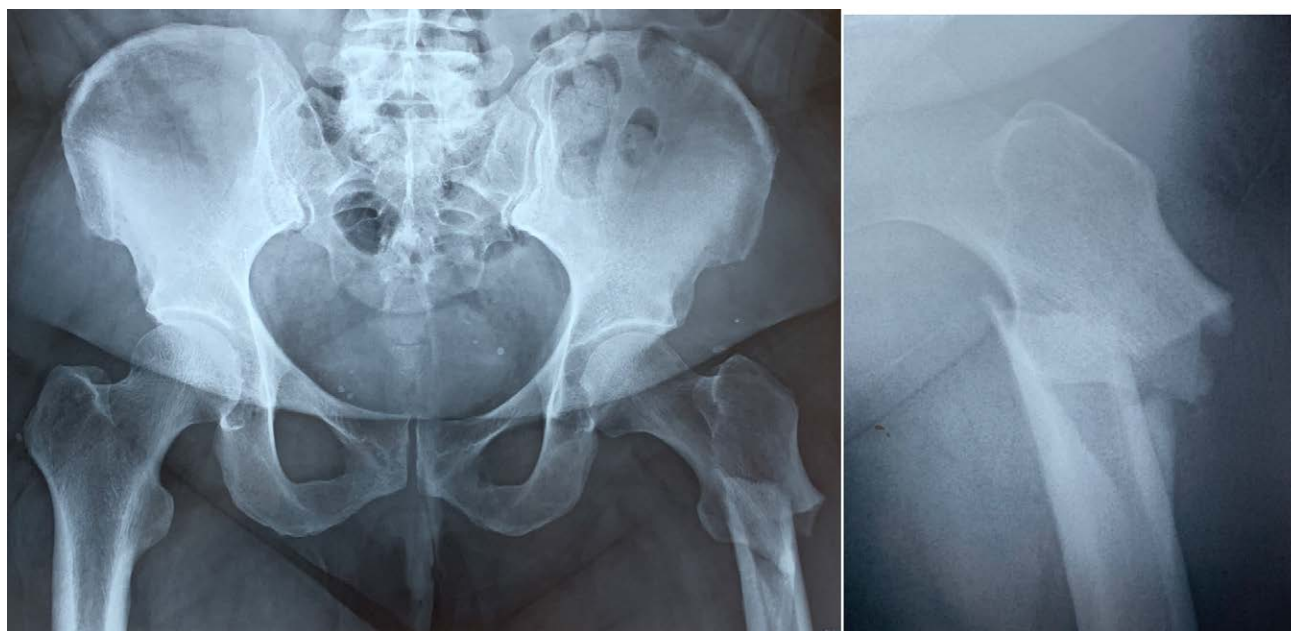


Figura 1. Izq: Radiografía AP de pelvis: se aprecia fractura subtrocanterica de cadera izquierda, con trazo de fractura ligeramente oblicuo, sin conminución y con espícula medial. También se observa engrosamiento de las corticales que compromete ambas diáfisis femorales. Der: Acercamiento al foco de fractura subtrocanterica de cadera izquierda en proyección anteroposterior.

Tabla 1. Criterios revisados en 2013 por la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) para definición de fracturas atípicas de fémur (10).

Debe estar localizada en la diáfisis femoral: distal al trocánter menor y proximal a la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal. Adicionalmente, se deben cumplir al menos 4 criterios mayores. No se requieren los criterios menores, pero habitualmente se encuentran presentes.

Criterios Mayores*:

- Ausencia de trauma o traumatismo mínimo, equivalente a una caída de propia altura o menor.
- La línea de fractura se origina de la cortical lateral y tiene orientación transversa, aunque puede ser oblicua mientras progresa hacia la cortical medial.
- Ausencia total o mínima conminución.
- Completas, afectando ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial; en ocasiones incompletas afectando la cortical lateral.
- Engrosamiento del periostio o endostio localizado en la corteza lateral y cercano al sitio de fractura (forma de “pico” o “llamarada”).

Criterios menores:

- Engrosamiento cortical generalizado de la diáfisis femoral.
- Presencia de pródomos: dolor unilateral o bilateral en pierna o ingle.
- Fracturas bilaterales completas o incompletas de las diáfisis femorales.
- Retraso en la consolidación de la fractura.

*Se excluyen fracturas del cuello femoral, intertrocanterías con extensión subtrocanterica, fracturas periprotésicas y fracturas patológicas asociadas a tumores primarios o secundarios; también se excluyen otras enfermedades óseas (enfermedad de Paget, displasia fibrosa, etc.).

Discusión

Los aminobisfosfonatos son fármacos de una estructura química simple (2 átomos de fósforo unidos a uno de carbono) que actúan como análogos de los fosfatos inorgánicos (11). Esta estructura le confiere una gran avidéz por iones divalentes como el calcio, el cual se encuentra en altas concentraciones en las superficies óseas sometidas a resorción, recambio o metástasis ósea (11, 12). Allí son internalizados por los osteoclastos, y mediante el bloqueo de la enzima farnesil-pirofosfato generan la pérdida de su función resorptiva. Se desconocen todas las consecuencias de esta alteración

a largo plazo, sin embargo, sabemos muy bien que la modificación de la relación formación/resorción ósea, resulta benéfico en la prevención de EREs (disminución de incidencia y riesgo global, retraso en aparición), la disminución de fracturas en osteoporosis, entre otros efectos (10, 11).

Existen pocos eventos adversos reportados en los estudios pivotaes con los cuales la FDA autorizó el uso de los bisfosfonatos (11). No obstante, con el uso prolongado se han reportado cada vez más eventos de baja frecuencia. Las FA fueron descritas por primera vez en 2005 en un grupo de pacientes con osteoporosis, recibiendo dicha denominación por la localización y la ausencia de trauma significativo (13). Los estudios histomorfométricos de estos pacientes tenían en común una marcada disminución de la síntesis de matriz ósea, por lo cual la teoría más aceptada del origen de las FA radica en la acumulación de microdaños no reparados, sumados a cambios en la composición mineral que reducen la resistencia mecánica del hueso en individuos genéticamente susceptibles (10, 13-15).

Las FA son bastante infrecuentes en pacientes que usan bisfosfonatos para la osteoporosis, escenario en el que hay más reportes (3-9.8 x 100.000 personas/año) (16). Contrariamente a lo que se pensaría por las dosis y frecuencia usadas, en pacientes con cáncer las FA son aún más infrecuentes (0.05 x 100.000 personas/año) (12). Posiblemente, esto podría explicarse por la acumulación del medicamento en los sitios de metástasis, poca acción en las zonas no afectadas del hueso y menor tiempo de tratamiento relacionado con la menor supervivencia (12).

Por lo general, las FA se localizan en la diáfisis femoral, pero también se pueden localizar en la zona subtrocanterica como en el caso de nuestra paciente. El principal factor de riesgo es la duración prolongada del tratamiento, que en el caso de la paciente fue de 8 años (Tabla 2) (10, 12, 14).

A pesar del beneficio sobre los EREs, no es claro cuánto debe durar la terapia con bisfosfonatos en cáncer de mama metastásico, y con frecuencia las pacientes son sometidas a largos periodos de tratamiento. Más allá de 2-3 años es escasa la evidencia, por lo que se debe individualizar (riesgo/beneficio) teniendo en cuenta el estado funcional (recomendaciones ASCO y NCCN) (17, 18).

Tabla 2. Factores de riesgo para fracturas atípicas por bisfosfonatos (10, 12, 14)

Duración del tratamiento (mayor a 3-5 años)
Género femenino
Alendronato (comparado con otros bisfosfonatos)
Coadministración de esteroides, estrógenos, inhibidores de bomba de protones, quimioterapia (alquilantes, taxanos, metotrexate), entre otros.
Insuficiencia paratiroidea o hipocalcemia
Diabetes mellitus
Alendronato (comparado con otros bisfosfonatos)
Osteopenia - osteoporosis de base (incluye inducida por hormonoterapia).
Osteonecrosis maxilar concomitante

De acuerdo con algunas series, hasta el 70% de los pacientes tuvieron dolor sordo en el muslo o la ingle previo a la fractura (19, 20), por lo que debe indagarse durante el seguimiento. En caso de presentarse, es pertinente realizar imágenes diagnósticas (radiografía inicialmente), procurar reposo, administrar calcio+vitamina D, y considerar suspensión del bisfosfonato (transitoria o definitiva) o incluso la fijación profiláctica (14, 15, 21).

Existen unos criterios diagnósticos mundialmente aceptados para el diagnóstico de las FA (Tabla 1), de los cuales nuestra paciente cumplía 4/5 criterios mayores y algunos de los menores.

Una vez se ha establecido la fractura, se procede al manejo de esta, siendo la fijación con clavo endomedular la sugerida por algunos expertos (21). Es frecuente la lenta consolidación, aunque se suspenda el bisfosfonato (12)2 (Figura 2). Dentro del manejo integral, se debe estar alerta sobre la posibilidad de fractura del fémur contralateral, que según una cohorte de pacientes con osteoporosis puede ocurrir en menos de un año (22). Los cambios radiológicos (engrosamiento cortical, o del periostio/endostio en cortical lateral) y especialmente el dolor en muslo o ingle son hallazgos de una inminente FA, que deben motivar intervenciones. Aunque hay algunos reportes en la literatura, la terapia anabólica con teriparatide no está autorizada en pacientes con cáncer (14, 15).

No hay una recomendación basada en la evidencia que sustente la continuación/suspensión del bisfosfonato después de una FA. Algunos grupos recomiendan suspensiones transitorias o incluso definitivas basados en que posiblemente se disminuya el riesgo de fractura contralateral, y que su beneficio probado sobre los EREs en estudios pivotaes ha sido en seguimiento menores a dos años (14, 15, 21).



Figura 2. Posoperatorio de reducción de fractura con clavo endomedular. Radiografía de control tras 2 meses (izq.) y tras 5 meses de la intervención (der.). Se observa la lenta consolidación de la fractura.

Las fracturas atípicas son eventos adversos infrecuentes que de ninguna manera contraindican el uso de bisfosfonatos. En cambio, su conocimiento debe motivar al clínico a indagar en cada seguimiento los factores de riesgo, síntomas prodrómicos y cambios radiológicos. Dada la falta de evidencia, la suspensión o continuación del bisfosfonato debe ser individualizada.

En resumen, el presente caso demuestra la necesidad de ajustar el juicio clínico de acuerdo al contexto (23), y evitar la inercia diagnóstica y terapéutica (24). Se trata de una paciente con cáncer de mama metastásico con fractura patológica, por lo tanto, el principal diagnóstico diferencial sería progresión de la enfermedad, lo que llevaría a cambiaria del

tratamiento oncoespecífico y a continuar posiblemente con bisfosfonatos; pero la ausencia de progresión en otros sitios, la documentación de fractura diafisaria femoral helicoidal en una paciente con exposición prolongada a bisfosfonatos hizo necesario considerar como diagnóstico más probable una fractura asociada al uso de zoledronato, a pesar de no disponer de reporte histopatológico. Se tomó la decisión de continuar el manejo con fulvestrant 500mg/IM/cada 4 semanas, sin zoledronato, evidenciándose consolidación de la fractura (Figura 2) y a la fecha (un año después de fractura) continúa el mismo tratamiento con beneficio clínico e imagenológico manifiesto (Figura 3), lo que descarta la progresión ósea.

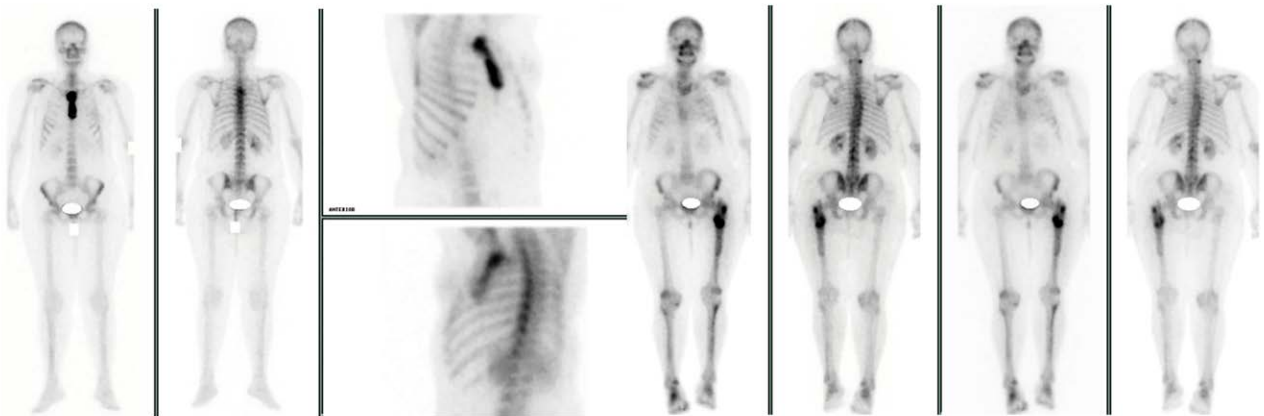


Figura 3. Izq: Gamagrafía ósea Enero/2019 se evidencia sólo captación en esternón sin lesiones a nivel de fémur ocho meses antes de fractura Der: Gamagrafía Sep/2020 lesión en cadera por fractura, menor actividad en esternón, sin actividad sospechosa en cadera contralateral.

Bibliografía

1. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
2. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-124. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
4. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
5. Zhang Z, Pu F, Shao Z. The skeletal-related events of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Oncol.* 2017;9:21-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.003>
6. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-3092. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.002>
7. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4). doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-019-0623-8>
8. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub3>
9. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):261-268. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s2707>

10. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>
11. Arbolea L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Reumatol Clinica* (English Ed. 2011;7(3):189-197. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5743\(11\)70039-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5743(11)70039-9)
12. Edwards BJ, Sun M, West DP, et al. Incidence of Atypical Femur Fractures in Cancer Patients: The MD Anderson Cancer Center Experience. *J Bone Miner Res*. 2016;31(8):1569-1576. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2818>
13. Odvina C V., Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-1301. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0952>
14. Lockwood M, Banderudrappagari R, Suva LJ, Makhoul I. Atypical femoral fractures from bisphosphonate in cancer patients - Review. *J Bone Oncol*. 2019;18:100259. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100259>
15. Cheung E, Borno HT. The limitations of today's clinical guidance: Atypical femoral fracture and long-term bone-modifying agents in the oncology setting. *J Oncol Pharm Pract*. March 2020;107815522090796. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220907965>
16. Khaw KSF, Shibu P, Yu SCY, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and postoperative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: A systematic review. *J Nutr Heal Aging*. 2017;21(1):83-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-015-0652-3>
17. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1221-1227. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5209>
18. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):452-478. doi: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>
19. Guillermo Laura Asillo E, José Román Pérez F, Villarán Castro Azucena Hernández Sanz A. Fractura Atípica de Fémur Secundaria Al Uso de Bifosfonatos. Vol 10.; 2017.
20. Rosenthal Y, Arami A, Kosashvili Y, Cohen N, Sidon E, Velkes S. Atypical fractures of the femur related to prolonged treatment with Bisphosphonates for osteoporosis. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(2):78-82. <https://europepmc.org/article/med/24645224>. Accessed July 2, 2020.
21. Méndez-Gil A, Prat-Fabregat S, Domingo-Trepas A, et al. ¿Qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos? Revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(2):95-105. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2012.11.002>
22. Kumar N, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2009;91(11):2556-2561. doi: <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.H.01774>
23. Whiting, Penny F et al. "How well do health professionals interpret diagnostic information? A systematic review." *BMJ open* vol. 5,7 e008155. 28 Jul. 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008155>
24. Srinivasan, Preethi et al. "Propagation of uncertainty in Bayesian diagnostic test interpretation." *Southern medical journal* vol. 105,9 (2012): 452-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3182621a2c>