



Revista Venezolana de

# Oncoología

Organo Divulgativo Oficial de la  
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

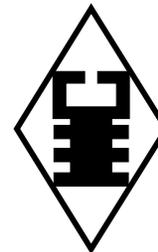
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 33, No. 2

Abril - Junio 2021

Indizada en LILACS, LIVECS,  
REVENCYT, LATINDEX,  
IMBIOMED, REDALYC



## SUMARIO

### EDITORIAL

La palabra escrita. Ingrid Nass de Ledo. 61

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Evaluación del adenocarcinoma de cuello uterino mediante la clasificación de Silva 2000–2018.  
Noelia M Cardozo, Fernando Hidalgo 62

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Situación epidemiológica del cáncer cérvicouterino en el Ecuador. 2020. Jorge García Regalado,  
Víctor Quinde Rosales, Rina Bucaram Leverone, Sunny Sánchez Giler 69

### CASOS CLÍNICOS

Sarcoma granulocítico de mama posterior a trasplante de médula ósea. Reporte de un caso.  
Ricardo López, Marcos Hernández, Aldo Reigosa, José Prince 79

Carcinoma de células transicionales del conducto lacrimal: caso clínico y revisión de la literatura.  
José Francisco Mata I, Alejandro Cordero G, Raúl León A, Lorena Villarreal 87

### COMUNICACIONES BREVES

*Struma ovarii* con variante papilar de carcinoma tiroideo  
Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marín-Sostre 93

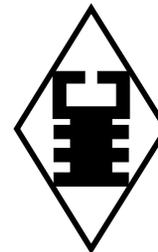
### DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Linfoma cutáneo de células t (micosis fungoide) radioterapia cutánea total con electrones.  
Experiencia de 20 años. Rosario Reyes, Nelson Urdaneta L, Vanessa Ramírez, Laura Aguirre,  
Carlos Hernández, Gloribel Bolívar Andrés Vera G, Jesús Dávila P, Sara Ott, Laura Ruan, Elizabeth Ball 100

### NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 125

Instrucciones generales para los autores V



## S U M M A R Y

### EDITORIAL

The written word. Ingrid Nass de Ledo 61

### ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of cervical adenocarcinoma by classification of Silva 2000-2018. Noelia M Cardozo, Fernando Hidalgo 62

### REVIEW ARTICLES

Epidemiological situation of cervical cancer in Ecuador. 2020. Jorge Garcia Regalado, Victor Quinde Rosales, Rina Bucaram Leverone, Sunny Sanchez Giler. 69

### CLINICAL CASES

Breast granulocytic sarcoma after bone marrow transplantation. Report a case. Ricardo Lopez, Marcos Hernandez, Aldo Reigosa, Jose Prince 79

Transitional cell carcinoma of the tear duct: Clinical case and literature review. Jose Francisco Mata I, Alejandro Cordero G, Raul Leon A, Lorena Villarreal. 87

### BRIEF COMMUNICATIONS

Struma ovarii with papillary variant of thyroid carcinoma. Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marin-Sostre. 93

### INTEREST IN ONCOLOGY

Skin T-cell lymphoma (Fungoid Mycosis) total skin radiation therapy with electrons. Experience of 20 years. Rosario Reyes, Nelson Urdaneta L, Vanessa Ramirez, Laura Aguirre, Carlos Hernandez, Gloribel Bolivar, Andres Vera G, Jesus Davila P, Sara Ott, Laura Ruan, Elizabeth Ball 100

### NEWS

Principal National e International Events 125

General instruction for authors. V

# Revista Venezolana de Oncología



VOI. 33

ABRIL - JUNIO 2021

Nº 2

## EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

## COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freites.  
Ivo Rodríguez González.  
Ana Castañeda de Arcia.  
Yihad Khalek Méndez.  
Carlos F. Pacheco Soler.

de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología <http://revencyt.ula.ve>. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal <http://www.latindex.org>. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas <http://www.imbiomed.com>. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) <http://www.redalyc.org/>, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

## EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C.A. Tel.: +58 (212) 793-5103  
Fax: +58 (212) 781-1737  
E-mail: [ateproca@gmail.com](mailto:ateproca@gmail.com)  
<http://www.ateproca.com>

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2018 – marzo 2021

### PRESIDENTE:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

### VICEPRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

### SECRETARIA:

Dra. Doris Barboza Dávila

### DIRECTOR DE PUBLICACIONES:

Dr. Alejandro Cordero González

### DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Alirio Mijares Briñez

### DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Cristina García Sebastián

### DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Augusto Pereira González

## DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

## DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538  
Depósito legal:ppi 201402DC4448

## ISSN:

0798-0582  
E2343-6239

## ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://www.bireme.org>). LIVECS – Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

## DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – Fax: (212) 976-4941. E-mail: [svotrabajoslibres@gmail.com](mailto:svotrabajoslibres@gmail.com). [svoncologia@gmail.com](mailto:svoncologia@gmail.com). Sitio Web: <http://www.oncologia.org.ve>

## ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

**DIRECTORIO:** Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

**EDITORIAL:** En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

**ARTÍCULOS ORIGINALES:** Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN:** Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

**CASOS CLÍNICOS:** Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

**COMUNICACIONES BREVES:** Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

**DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA:** Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

**CARTAS AL EDITOR:** Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 1 hoja y 5 referencias bibliográficas. Se recomienda que esta haga referencia a un trabajo que tenga un tiempo no mayor a dos números anteriores después de publicado el artículo en cuestión.

**NOTICIAS:** Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES:** Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

**ÍNDICE:** Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

---

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Es de acceso abierto. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad. Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta N°: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología ([www.oncologia.org.ve](http://www.oncologia.org.ve)) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: [svotrabajoslibres@gmail.com](mailto:svotrabajoslibres@gmail.com))

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD, identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.

Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar).

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][[www.icmje.org](http://www.icmje.org) - [www.oncologia.org.ve](http://www.oncologia.org.ve)]. Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del

trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

**Título:** breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

**Autores:** nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica.

**Resumen:** La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

**Introducción:** Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

**Método:** Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y

describir brevemente los métodos estadísticos.

**Resultados:** Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

**Discusión:** Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

**Agradecimientos:** Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

**Referencias:** De acuerdo con las normas del ICMJE (diciembre 2019).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

**Artículos en revistas:**

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

**Libros y monografías:**

Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

**Capítulo de un libro:**

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

**Unidades:** Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]

**Abreviaturas:** Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

---

La Revista Venezolana de Oncología se publica digitalmente, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

## LA PALABRA ESCRITA

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

El hombre en su afán de comunicarse comienza a expresarse en forma escrita, para así plasmar sus vivencias que solo las transmitía con la palabra hablada, la historia de la escritura puede seguirse a través de las superficies y soportes que se han utilizado para el acto de escribir.

Se comenzó con jeroglíficos en piedra luego con la utilización de soportes de arcilla, papiros, pergaminos etc., las primeras técnicas de escritura se remontan al cuarto milenio a.C., y fueron desarrolladas en Egipto, Mesopotamia y China, este sistema se extendió rápidamente a las áreas culturales cercanas y es el origen de la mayoría de las escrituras del mundo. Fueron los fenicios quienes desarrollaron el primer alfabeto, este sufrió modificaciones por los griegos y luego los romanos, el alfabeto español proviene del latino y este a su vez del griego. Quizás los dos inventos que impactaron la escritura fueron la invención del papel por los chinos en el año 105 d.C., y la invención de la imprenta en 1440 por J Gutenberg; esto permitió que la palabra escrita llegara al alcance de todos y no quedara en unas pocas personas, pocas eran alfabetizadas.

Tecnológicamente la escritura se afianza con, la invención de la máquina de escribir en 1873, por la compañía americana “Remington®”. Luego ya avanzado el siglo XX llegó la edición informatizada, empezaron a aparecer ordenadores y los procesadores de textos que

revolucionaron la impresión y velocidad de difusión de la palabra escrita.

El nacimiento de la Web, en el año de 1989 desarrollado por Tim Berners-Lee trae consigo la globalización del conocimiento, la utilización de las redes sociales como medio de comunicación, en relación con la palabra escrita aparece la limitación a 140 caracteres en el caso de Twitter, comienza la utilización de abreviaturas no correctas y el uso de terminología tipo *spanglish* también la forma de integrar imágenes a la palabra ejemplo: *Facebook, WhatsApp* etc., muchas veces sustituyendo estas palabras por imágenes símbolos o emoticones; esto nos plantea si estamos como sociedad regresando a los jeroglíficos de la prehistoria.

La comunicación digital seguirá en nuestras vidas cada vez con mayores avances y esta no podría funcionar sino existiera la palabra escrita, el acceso a Internet y al ciberespacio lo brinda la escritura, a través del teclado que es quien abre este espacio universal, complejo e infinito. Amigo lector, preservemos nuestro idioma y la correcta forma de escribir, recordemos que utilizamos una de las más bellas formas de comunicación exclusiva del hombre: la palabra escrita.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

## EVALUACIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE CUELLO UTERINO MEDIANTE LA CLASIFICACIÓN DE SILVA 2000–2018

NOELIA M CARDOZO, FERNANDO HIDALGO

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR MIGUEL PEREZ CARREÑO” ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluación del adenocarcinoma de cuello uterino mediante la clasificación de Silva en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. **MÉTODO:** Estudio longitudinal, retrospectivo, población conformada por pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cuello uterino entre enero 2000 - diciembre 2018. Criterios de inclusión: pacientes con adenocarcinoma endocervical tipo usual diagnosticado por biopsia, conización en frío, asa diatérmica, traquelectomía y/o histerectomía. **RESULTADOS:** Las pacientes fueron clasificadas a través del Sistema Silva presentándose como patrón A 16,3 % (8 casos), patrón B 30,6 % (15 casos), patrón C 53,1 % (26 casos), edad comprendidas entre 19-69 años con una media de 46 años, evidenciando que no hubo recaídas para el Patrón A, en el Patrón B, 29 % (2 casos) en histerectomizadas y 25 % (2 casos) en no histerectomizadas; Patrón C 56 % (5 casos) y 35 % (6 casos) respectivamente. **CONCLUSIONES:** Aunque algunos aspectos del sistema deberán investigarse más a fondo, parece que el Patrón Silva puede aplicarse en la práctica clínica para guiar estrategias terapéuticas en un futuro cercano.

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma, clasificación, Patrón Silva, estadios, recaída.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The evaluation of cervical adenocarcinoma by Silva classifying at the Oncology Institute “Dr. Miguel Pérez Carreño”. **METHOD:** Longitudinal and retrospective study, the sample is made up of patients diagnosed with the endocervical adenocarcinoma between the years 2000-2018. The inclusion criteria: Patients with usual type of the endocervical adenocarcinoma diagnostic by biopsy, cold cone, trachelectomy, and/or hysterectomy. **RESULTS:** The patients were classifying by the Silva system as: Pattern A 16.3 % (8 cases), Pattern B 30.6 % (15 cases), The Pattern C 53.1 % (26 cases) ages between 19- 69 years old, with an average of 46 years old; there were no relapse for Pattern A, Pattern B 29 % (2 cases) in hysterectomies, and 25 % (2 cases) in no hysterectomies, Pattern C 56 % (5 cases) and in 35 % ( 6 cases) respectively. **CONCLUSIONS:** Although some aspects of this system will need to be investigated further, it appears that the Silva pattern system can be applied in routine clinical practice to guide defined therapeutic strategies for endocervical adenocarcinoma in near future.

**KEY WORDS:** Adenocarcinoma, classifying, Silva Pattern, stage, relaps

---

Recibido: 02/09/2020 Revisado: 12/10/2020

Aceptado para publicación: 10/11/2020

Correspondencia: Dra. Noelia Cardozo. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Valencia. Estado Carabobo. Tel: 4243793224 E-mail: noelia.m.c.f@gmail.com

---

---

*Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License*

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de cuello uterino representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer alrededor del mundo, presentándose frecuentemente en la edad reproductiva. El pico de incidencia es entre la cuarta y quinta década de la vida, afectando a todas las poblaciones del mundo <sup>(1)</sup>. En Venezuela, el cáncer de cuello uterino tiene el segundo lugar de incidencia entre mujeres ubicadas en el grupo etario de 25-44 años y resultó la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en 2012, produciendo 1 630 decesos.

En el estudio de esta patología se pueden diferenciar distintos tipos histológicos, sin embargo, los más comunes son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, cada uno con características epidemiológicas, oncogénicas e inmunológicas diferentes <sup>(2)</sup>. A pesar que el tipo epidermoide representa la variedad más frecuente representando aproximadamente el 85 % de los casos, en las últimas décadas se ha evidenciado un incremento progresivo de la incidencia del adenocarcinoma, de un 15 % a 35 % cobrando aún mayor relevancia debido a que este habitualmente afecta pacientes más jóvenes y es diagnosticado en estadios más avanzados <sup>(2,3)</sup>.

El carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma de cuello uterino tienen comportamientos diferentes, se aplican los mismos criterios para evaluación del tamaño tumoral y profundidad de invasión, en los cuales se basa el manejo tradicional de los mismos, variando desde la escisión por conización en frío o asa diatérmica, pasando por los diversos tipos de histerectomía radical, hasta la utilización de esquemas de radioterapia y quimioterapia <sup>(2-4)</sup>.

El pronóstico del adenocarcinoma de cuello uterino suele ser más sombrío en comparación al carcinoma epidermoide, aun y cuando hay divergencias en relación con la supervivencia

global y período libre de enfermedad, todos los autores coinciden en que este tiene un carácter más agresivo. La evaluación histológica de las características morfológicas del tumor permite determinar ante que tipo de lesión nos encontramos, sin embargo, la decisión de la terapia a utilizar va a depender directamente del estadio en el cual se ubique la paciente <sup>(4,5)</sup>.

El tratamiento quirúrgico mediante histerectomía radical del cáncer de cuello uterino, sin importar el tipo histológico, conlleva por definición la linfadenectomía pélvica, en aquellas lesiones con profundidad de invasión mayor a 3 mm. En el caso de los adenocarcinomas aun y cuando el reporte de metástasis ganglionar es bajo en las pacientes sometidas a este procedimiento, se realiza de manera rutinaria y conlleva una tasa de morbilidad no despreciable que incrementa el deterioro de la calidad de vida <sup>(4,6)</sup>.

En los años 2013 y 2015 son publicados dos trabajos realizados por un grupo de estudio multiinstitucional, los cuales se abocaron a la tarea de evaluar los patrones de invasión de los adenocarcinomas de cuello uterino y compararlos con los hallazgos quirúrgicos en la linfadenectomía. De esta manera, desarrollan un sistema de clasificación que denominan "Sistema de Silva" organizando en tres grupos diferentes los patrones de invasión y determinando que la posibilidad de metástasis linfática dependía del patrón de invasión aun y cuando las pacientes se presentasen con un mismo estadio de enfermedad, proponiendo de esta manera un manejo quirúrgico diferente para este tipo de lesiones <sup>(7,8)</sup>.

La clasificación Silva divide en: Patrón A, B y C, caracterizados por Patrón A: glándulas bien demarcadas, de contornos redondeados, frecuentemente formando grupos, sin invasión estromal destructiva, no hay células individuales, o desprendimiento de células, sin invasión linfovascular, crecimiento complejo intra-glandular aceptable, cribiforme, papilar, falta de crecimiento sólido, es decir, arquitectura bien a

moderadamente diferenciada, la profundidad del tumor o la relación con los vasos cervicales no es relevante; Patrón B: invasión estromal destructiva localizada (limitada, temprana) que surge de las glándulas de Patrón A, células tumorales solas o en grupos, separadas de glándulas rodeadas, por estroma inflamatorio o desmoplasia focal, focos pueden ser únicos o múltiples, o lineales en la base del tumor, invasión linfovascular puede estar o no presente, falta de crecimiento sólido, es decir, arquitectura bien a moderadamente diferenciada; Patrón C: invasión estromal destructiva difusa caracterizada por infiltración difusa de glándulas, con extensa respuesta desmoplásica, glándulas a menudo anguladas o con patrón canalicular, con glándulas abiertas intercaladas, presentación de crecimiento confluyente por 4 campos (5 mm), crecimiento papilar (estroma solo dentro de las papilas), lagos de mucina sólido, componente pobremente diferenciado (arquitectura de alto grado) <sup>(13)</sup>.

Es por lo antes expuesto que en este estudio se pretende evaluar el adenocarcinoma de cuello uterino mediante la clasificación de Silva en los pacientes que acudieron al Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el período 2000-2018.

## MÉTODO

La actual investigación se ubica dentro de un diseño de campo, no experimental, transversal descriptivo por lo cual las variables se recogieron directamente de su ambiente natural y no fueron manipuladas, ni se simularon situaciones, de igual forma se dice ser transversal partiendo del hecho de que los datos se recolectan en un solo momento. Igualmente es de carácter retrospectivo de acuerdo a que se registraron hechos que ya ocurrieron en el tiempo

La población de esta investigación está conformada por todas las pacientes con

diagnóstico clínico de adenocarcinoma de cuello uterino en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” entre enero 2000 - diciembre 2018, encontrándose 70 pacientes con dicho diagnóstico, sin embargo, la muestra está representada por 49 pacientes, las cuales contaban con biopsia en nuestro centro o láminas disponibles para revisión de las mismas, cumpliendo así con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

Los criterios de inclusión fueron: biopsia de cuello uterino, resección completa del tumor por conización en frío, asa diatérmica, traquelectomía y/o histerectomía con evaluación tumoral completa, linfadenectomía con más de 1 ganglio disponible para evaluación, o evidencia clínica o radiológica de metástasis en nódulos linfáticos.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con adenocarcinoma endocervical de tipo no usual y pacientes con biopsias extra-hospitalarias sin revisión en nuestra institución.

La técnica de recolección de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas y vaciado de la información relevante en la ficha de estudio y de las láminas correspondientes a los bloques de parafina de los pacientes en estudio, para obtener los datos epidemiológicos correspondientes y hallazgos anatomopatológicos y clasificarlos según el Sistema de Silva, siendo recolectados estos datos de manera directa por el autor de la presente investigación con el apoyo del servicio de anatomía patológica de la institución. Con los datos de los 49 pacientes en estudio, se elaboraron hojas de cálculo de todas las variables dependientes e independientes mediante un programa *Microsoft Office Excel* 2013 y el software SPSS versión 21.0 para el análisis estadístico de las variables estudiadas

## RESULTADOS

Las características clinicopatológicas de

las 49 pacientes se describen a continuación: Pacientes con edades comprendidas entre 19-69 años con una media de 46 años, de igual forma se categorizaron como pre y posmenopáusicas presentándose el 85,7 % (42) en edad premenopáusica.

Los estadios clínicos de presentación de las pacientes fue en orden de frecuencia estadio IIB (31 casos), IIIB (15 casos), IIA, IB, IA (1 caso respectivamente), cuando se agrupan según estado menopáusico se consigue que 42 de ellas (86 %) son premenopáusicas y tan sólo 7 (14 %) están en estatus posmenopáusico (Cuadro 1).

Las pacientes fueron clasificadas según el Sistema Silva, presentándose como Patrón A 16,3 % (8 casos), Patrón B 30,6 % (15 casos), Patrón C 53,1 % (26 casos), así como su correlación con el estadio clínico según FIGO (Cuadro 2), las pacientes con Patrón A en estadio IIB (6 casos) y estadio IA1 (1 caso); Patrón B en estadio IIIB (2 casos), IIB (9 casos), IIA (1 caso),

IB (1 caso), Patrón C solo se presentó en estadios IIIB (8 casos), y IIB (15 casos). Se realizó prueba de Chi cuadrado ( $P=0,178$ ) demostrando que no hay relación estadística entre el Patrón Silva y estadio FIGO de presentación de las pacientes.

De las pacientes histerectomizadas (20 casos) se evaluó el Patrón Silva distribuyéndose de la siguiente forma: Patrón A 20 % (4), Patrón B 35,0 % (7) Patrón C 45,0 % (9), de las cuales se evidenció recaída de enfermedad en 37 % (7 casos) y en las no histerectomizadas (29 casos) la recaída se presentó en 27 % (8 casos); siendo la local en cúpula vaginal la más frecuente con 9 casos y a distancia 6 casos.

Por otro lado se evaluó la recaída en pacientes con o sin histerectomía, según Patrón Silva; en este sentido se encontró que ninguna de las pacientes clasificadas como Patrón A recayeron. De las 7 pacientes clasificadas como Patrón B histerectomizadas, 2 (28,6 %) de ellas recayeron. En relación con las 9 pacientes clasificadas como Patrón C con histerectomía 5 de ellas (55,6 %) mostraron recaída.

El grado de diferenciación 1, 2 y 3 en Patrón Silva A fue de: 75 %, 25 % y 0 % respectivamente, Patrón B 33 %, 53 % y 13 %, y Patrón C fue de 19 %, 53 % y 26 % (Figura 1).

Los hallazgos imagenológicos solo demostraron adenopatías sospechosas en el Patrón C 19 % (5 casos).

Los pacientes que recibieron tratamiento oncológico completo (radioterapia, quimioterapia y braquiterapia) representan el 81,6 % e incompleto 14,3 %.

## DISCUSIÓN

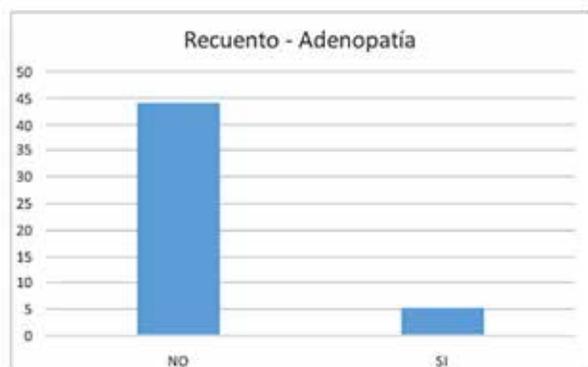
En la práctica clínica el adenocarcinoma de cuello uterino es tratado de forma similar al cáncer de células escamosas de acuerdo a la estadificación FIGO y las guías NCCN, sin embargo, este manejo tiende a ser inespecífico

**Cuadro 1.** Resumen descriptivo de edad, Patrón Silva, estadio e histerectomía

	media	rango	frecuencia	%
Edad	49	(19-69)		
Menopausia				
Pre			42	85,7
Pos			7	14,3
Patrón Silva				
A			8	16,3
B			15	30,6
C			26	53,1
Estadio				
IA			1	2,0
IB			1	2,0
IIA			1	2,0
IIB			31	63,3
IIIB			15	30,6
Histerectomía				
SI			29	59,9
NO			20	40,8

**Cuadro 2.** Correlación entre estadio FIGO y Patrón Silva

Estadio	Recuento	Patrón Silva			Total %
		A	B	C	
IA	Recuento	1	0	0	1
	dentro de Estadio	100	,0	,0	1,0
	dentro de Patrón Silva	13	,0	,0	2
IB	Recuento	0	1	0	1
	dentro de Estadio	0	100	0	100
	dentro de Patrón Silva	0	7	0	2
IIA	Recuento	0	1	0	1
	dentro de Estadio	0	100	0	100
	dentro de Patrón Silva	0	7	0	2
IIB	Recuento	7	9	15	31
	dentro de Estadio	23	29	48	100
	dentro de Patrón Silva	88	60	58	63
IIIB	Recuento	0	4	11	15
	dentro de Estadio	0	27	73	100
		0	27	42	31
Total	Recuento	8	15	26	49
	dentro de Estadio	16	31	53	100
	dentro de Patrón Silva	100	100	100	10

**Figura 1.** Adenopatías evaluadas por imagenología.

y puede llevar a un tratamiento excesivo, por lo tanto es aconsejable refinar la evaluación de riesgos asociada con el adenocarcinoma endocervical. Basado en el progreso reciente en la patología moderna, el Sistema de Silva se

ha desarrollado para proporcionar información única para el tratamiento.

Nuestro estudio demostró una distribución de presentación similar por patrones a los datos de otras publicaciones Patrón A 16,3 %, Patrón B 30,6 %, Patrón C 53,1 % como en el estudio publicado por Wang y col.<sup>(13)</sup> y demostrándose así la reproducibilidad del sistema de clasificación Silva. De acuerdo al presente trabajo el Patrón Silva no tuvo concordancia con la estadificación FIGO porque en la literatura Roma y col.<sup>(8)</sup>, Wang y col.<sup>(13)</sup> se reporta que el patrón A y B se ha encontrado solo en estadios tempranos I, a diferencia del nuestro donde el mismo se encontró en pacientes con estadios I, IIB, y IIIB; sin embargo, si se demostró concordancia entre el Patrón C el cual se presenta en estadios II-IV. Siendo la presentación en estadios más avanzados mayor que en las publicaciones de países desarrollados.

A diferencia de los estudios publicados la presentación en estadios más avanzados de la enfermedad en nuestro medio dificulta la aplicación del Sistema Silva solo a especímenes obtenidos de cirugía radical, conización en frío, o traquelectomía, por lo que hemos decidido incluir las biopsias por sacabocados para poder evaluar a nuestra población, evidenciando que solo 2 pacientes del total de la muestra se encontró en estadio I, y el grueso de la misma se encontró en estadios IIB-IIIB, por lo que la presentación clínica de nuestras pacientes está más comprometida localmente.

En concordancia con la data publicada<sup>(13-15)</sup> la clasificación Silva esta correlacionada con el grado de diferenciación, invasión linfovascular y recurrencia de enfermedad; los modelos de oncología moderna describen al tumor de Patrón A como células tumorales con patrones de crecimiento expansivo a diferencia de los patrones B y C que son más infiltrativas, pudiendo presentar o no invasión linfovascular.

La edad más frecuente de presentación de esta patología en nuestra institución fue 46 años coincidiendo con el estudio publicado por Song y col.<sup>(16)</sup> en China, a diferencia de la publicación por Stolnicu S y col.<sup>(17)</sup> donde la edad de presentación fue de 50 años en Alemania.

El grado de diferenciación bien, moderado y pobremente diferenciado tuvo similar presentación en nuestra población con respecto a las publicaciones actuales evidenciado que las pacientes con Patrón Silva A pueden presentarse en grado 1 y 2, los B en 1 y 2 con mayor frecuencia y los C en 2 y 3 como en Roma<sup>(8)</sup>.

Los hallazgos imagenológicos correspondientes a adenopatías sospechosas de metástasis se observó solo en Patrón C, y en tan solo 5 casos, siendo limitante la evaluación de este punto en vista que no se pudo correlacionar con hallazgos histológicos en nuestro estudio.

Podemos concluir que la aplicación del Sistema de clasificación Silva, ha demostrado

ser reproducible y ha permitido predecir efectivamente el pronóstico de las pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino, pudiendo ser útil para seleccionar un tratamiento razonable e individualizado para cada paciente.

Aunque algunos aspectos del sistema deberán investigarse más a fondo, parece que el Patrón Silva puede aplicarse en la práctica clínica para guiar estrategias terapéuticas en un futuro cercano.

Después de evaluar nuestros resultados, y con bases teóricas y antecedentes afines, el equipo de investigación, como aporte al avance y manejo del paciente oncológico con esta patología recomendamos: categorizar según el Sistema de Silva a todas las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cuello uterino tipo usual y no usual que ingresen en nuestro centro para futuras investigaciones.

Realizar revisión de todas las biopsias extra-hospitalarias y categorizarlas según el Sistema de Silva.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-386.
2. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer*. 2016;139:1040-1045.
3. Grases P. Adenocarcinoma del cuello uterino y sus lesiones pre-invasivas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010;70(2):112-115.
4. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino: Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):102-129.
5. Shingleton H, Bell MC, Fremgen A, Chmiel LS, Russell AH, Jones W, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995;76(10 Suppl):S1948-1955.

6. Monzón O, Rendón G, Echeverri L, Pareja R. Complicaciones asociadas a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica en mujeres con cáncer de cérvix en el Instituto de Cancerología - Clínica Las Américas, Medellín, Colombia: Estudio de cohorte. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2013;64(1):46-52.
7. Díaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: Proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: A multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:592-601.
8. Roma AA, Díaz de Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma a new pattern-based classification system with significant clinical implications. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(5):667-672.
9. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela Anuario de Mortalidad 2012. Caracas 2014. Disponible en: URL: [www.mpps.gob.ve](http://www.mpps.gob.ve).
10. Marijne A, Punt S, Bleeker M, Gaarenstroom K, Van der Velden J, Kenter J, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol*. 2016;29:753-763.
11. Valdivia H, Morales R, Taxa L, Álvarez M, Santos C, Zevallos C, et al. Ganglio centinela para estadios tempranos en cáncer de cuello uterino. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2012;58(1):35-41.
12. Wang W, Song G, Lin J, Zheng X, Wang Y, Liu Y, et al. Study of the revisited, revised, and expanded Silva Pattern System for Chinese endocervical adenocarcinoma patients. *Hum Pathol*. 2019;84:35-43.
13. Roma AA, Park K, Xie H, De Vivar A, Alvarado-Cabrero I, Joanne KL, et al. Role of lymphovascular invasion in Pattern C invasive endocervical adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(9):1205-1211.
14. Park K, Roma A. Pattern based classification of endocervical adenocarcinoma: A review. *Pathology*. 2018;50(2):134-140.
15. Song GY, Wang W, Wang YP, Liu M, Wang YX, Liu Y. Application and clinical significance of Silva pattern system in invasive endocervical adenocarcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019;54(1):13-18.
16. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. Alemania: Springer-Verlag; 2019.

# SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO EN EL ECUADOR. 2020

JORGE GARCÍA REGALADO, VÍCTOR QUINDE ROSALES, RINA BUCARAM LEVERONE, SUNNY SÁNCHEZ GILER

FACULTAD DE ECONOMÍA AGRÍCOLA, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE ECONOMÍA AGRÍCOLA Y DESARROLLO RURAL (INEAR), UNIVERSIDAD AGRARIA DEL ECUADOR, GUAYAQUIL, ECUADOR

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir la situación epidemiológica del Ecuador con respecto al cáncer cérvicouterino. **MÉTODO:** Estudio transversal, exploratorio y descriptivo. Recopilación de datos se realizó mediante canales oficiales de la Sociedad de lucha contra el cáncer a través de su plataforma de Registro Nacional de Tumores. Adicionalmente, se analizaron y compararon datos de Organizaciones no gubernamentales relacionadas al estudio y monitoreo del cáncer. **RESULTADOS:** Se presentó en promedio un total de 20 nuevos casos cada año de cáncer invasor y 10 casos de cáncer *in situ*, mostrando una tasa de mortalidad de 9 casos por cada 100 000 mujeres. La morbilidad y mortalidad han incrementado en 36 % y 46 % respectivamente en el período estudiado, convirtiéndose en la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres ecuatorianas. El Ecuador presentó una tasa de supervivencia del 52,4 % en mujeres que son diagnosticadas con cáncer cérvicouterino. **CONCLUSIONES:** Se demostró que la baja cobertura, complejidad en tamizaje, limitado acceso a servicios de salud y ausencia de mecanismos de prevención para el cáncer cérvicouterino impactan en la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad, demostrando una situación desfavorable para pacientes que son diagnosticados con cáncer cérvicouterino en el sistema de salud Ecuatoriano.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, cérvicouterino, morbilidad, mortalidad, supervivencia.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Describe the epidemiological situation of Ecuador about the cervical cancer. **METHOD:** It is a cross-sectional, exploratory and descriptive study. The data collection was carried out through official channels of the Society for the Fight Against Cancer through its the National Tumor Registry platform. The data from organization no govern related to the study and the monitoring of cancer were analyzed and compared. **RESULTS:** The study presented an average of 20 new cases of the invasive cancer each year and 10 cases of *in situ* cancer, showing a mortality rate of 9 cases per 100 000 women. The morbidity and the mortality have increased by 36 % and 46 % respectively in the period studied, becoming the second cause of death from cancer in the Ecuatorian women. Ecuador presented a survival rate of 52.4 % in women who are diagnosed with the cervical cancer. **CONCLUSIONS:** It was shown that the low coverage, complexity in the screening, limited access to the health services and the absence of prevention mechanisms for the cervical cancer impact on the morbidity and mortality of this disease, demonstrating an unfavorable situation for patients who are diagnosed with cervical cancer in the Ecuatorian health system.

**KEY WORDS:** Cancer, cervical uterine, morbidity, mortality, survival.

---

Recibido: 08/12/2020 Revisado: 23/01/2021

Aceptado para publicación: 10/02/2021

Correspondencia: Dr. Jorge García R. Cdla. Entre Ríos

Av. Quinta y Av. Río Vinces, Samborondón, Ecuador.

E-mail: jgarcia@uagraria.edu.ec

---

---

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0

International Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de cérvix, según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, *IARC* <sup>(1)</sup> por sus siglas en inglés, es el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial, que afecta a las mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y 69 años, únicamente precedido por el cáncer de mama, que ocupa el primer lugar.

El cáncer cérvicouterino tiene una incidencia de 21,2 nuevos casos por cada 100 000 mujeres a nivel mundial; para el caso de Latinoamérica las cifras son más alarmantes, llegando a 22,8 por cada 100 000 mujeres/año. El cáncer de cérvix representa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una mortalidad de 300 000 mujeres/año aproximadamente, y una tasa de 10,3 decesos por cada 100 000; para el caso de Latinoamérica, constituye la segunda causa de muerte por cáncer, con una incidencia de 10,1 decesos por cada 100 000 mujeres por año <sup>(2)</sup>.

El cáncer cérvicouterino es el único cáncer que puede ser potencialmente prevenible, sin embargo, continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo, en especial para los países en vías de desarrollo cuyos sistemas de salud son de acceso limitado y recursos deficientes <sup>(1)</sup>. Existe evidencia que determina que la introducción de programas de tamizaje para cáncer de cuello uterino, sumado a las medidas preventivas que puede adoptar la población, impactan de manera positiva al tratar de estabilizar la curva de casos nuevos y mortalidad por esta enfermedad <sup>(3)</sup>.

El pronóstico de esta enfermedad es variable y depende en gran medida del estadio en el que se encuentre el cáncer; es por ello, que la detección temprana dentro de los programas de tamizaje y la aplicación de medidas preventivas, eficientes y específicas, contribuyen al manejo eficaz de la enfermedad <sup>(4)</sup>.

Hace 30 años ya se sospechaba la asociación entre el Papillomavirus humano (VPH) y el cáncer cervical; posteriormente se han identificado los tipos de VPH de alto riesgo (asociados con su alto potencial oncogénico). Estudios epidemiológicos alrededor del mundo confirman que la infección por este virus es el principal elemento para el desarrollo del cáncer cervical <sup>(5,6)</sup>. Se conoce en la actualidad que existen más de 200 variedades del virus <sup>(7)</sup>; los genotipos de bajo riesgo: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 71, 72 y 81 <sup>(8,9)</sup>, usualmente se encuentran presentes en lesiones de tipo verrugas vulgares, planas, plantares y verrugas genitales; en sentido opuesto, los genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) se relacionan con el desarrollo de lesiones intraepiteliales (pre malignas) o invasivas (cáncer) <sup>(10)</sup>.

Además, ya se ha determinado que los genotipos 16 y 18 son los más prevalentes, a los cuales se ha asociado con el desarrollo del 70 % de lesiones pre-cancerosas y cancerosas a nivel mundial <sup>(11)</sup>. En el Ecuador se diagnostican un poco más de 1 600 nuevos casos de cáncer cervical cada año (datos estimados para el 2018) y representa la segunda causa de muerte por cáncer, en mujeres entre los 20 y 69 años de edad <sup>(12)</sup>. Según GLOBOCAN <sup>(2)</sup>, el Ecuador ocupa la séptima posición, después de Chile, entre los países con mayor prevalencia de cáncer cérvicouterino de la región.

En el año 2014, el Ecuador presentó su pico más alto de muertes por esta enfermedad, representando la primera causa de muerte por cáncer, superando al cáncer de mama en un 4 % y estómago en un 0,5 % <sup>(13)</sup>.

El siguiente trabajo de investigación tiene como objetivo analizar la información disponible para determinar la situación actual del cáncer cérvicouterino en Ecuador, recopilando la información publicada de manera oficial. Es importante mencionar, que los datos

presentados por agencias internacionales de salud relacionadas con el cáncer, son estimaciones y pueden diferir de los datos reales publicados en las diferentes plataformas gubernamentales ecuatorianas.

## MÉTODO

El presente trabajo de investigación es de tipo transversal, exploratorio y descriptivo, a partir de los datos del cáncer cérvicouterino incluidos en el Registro Nacional de Tumores (RNT) de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA) desde el año 1990; además, se estructuraron los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) sobre la mortalidad de la población, filtrando la información pertinente para cáncer de cuello uterino incluyendo además factores demográficos y socioeconómicos. También se tomaron datos procedentes de algunos estudios de relevancia sobre cáncer de cuello uterino en el Ecuador y del *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), como institución internacional que analiza y estima datos para cáncer a nivel mundial, incluyendo los asignados a Ecuador y América Latina. Se analizaron los datos más recientes disponibles y se presentaron mediante estadística descriptiva.

## RESULTADOS

En el Ecuador existen dos instituciones principales, en cuanto al manejo de pacientes con cáncer: el Estado Ecuatoriano a través del MSP (Ministerio de Salud Pública) y SOLCA, institución sin fines de lucro que se enfoca en la lucha contra el cáncer.

Con respecto a la distribución de la prevalencia de genotipos circulantes de VPH en el Ecuador, existe discordancia entre los trabajos publicados;

así, Tornesello y col. <sup>(14)</sup> determinan que existe una mayor prevalencia del genotipo 16 en un 64,5 % y 18 en un 29 %, seguido de los genotipos 31, 53, 56 y 58 en orden decreciente de prevalencia. Posteriormente, un estudio determina que el genotipo más prevalente fue el 6 (4,8 %), seguido por el 66 (4,8 %), y los 16, 31 y 44 (2,4 % cada uno) <sup>(15)</sup>. Para García y col., <sup>(16)</sup> los genotipos más prevalentes fueron el 16 (5,50 %), 33 (4,55 %) y 11 (3,80 %) <sup>(17)</sup>, resultados muy similares a los encontrados por Goyes y col. Mejía y col. <sup>(18-20)</sup> en los que 16 y además el 58 fueron los más frecuentes; este es el primer estudio que identifica el genotipo 58, entre los más frecuentes, en nuestro país.

En el 2017, a partir de muestras provenientes de mujeres del sur del país (Loja, Zamora y El Oro) se determinó que el genotipo más frecuente era el 16, seguido por el genotipo 18 y en tercer lugar los genotipos 58 y 51 <sup>(21)</sup>. En otra localización geográfica, a partir de muestras de mujeres del litoral ecuatoriano, se demostró que los genotipos circulantes más prevalentes fueron el 16 (38,9 %) y 58 (19,5 %) <sup>(22)</sup>. El reconocimiento de los genotipos circulantes en el país, permite reconocer el nivel de cobertura que provee el programa de prevención de cáncer cérvicouterino, en relación con el tipo de vacuna que se administra a la población ecuatoriana.

Existen en el mercado 3 tipos de vacunas para la prevención de la infección por VPH: la bivalente (que provee cobertura para 2 genotipos del virus: 16 y 18), la tetravalente (protección para genotipos 6, 11, 16 y 18) y la más nueva, la nonavalente (contra genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) <sup>(23)</sup>. Esta última es la única vacuna disponible en EE.UU desde el 2016 y a partir de junio de 2019 se recomienda su administración también para adultos hasta los 26 años y para adultos mayores a esa edad hasta los 45 años, en circunstancias especiales <sup>(24)</sup>.

La vacunación contra el VPH en Ecuador se encuentra aprobada y vigente, según el acuerdo

No. 00063-2019 (Manual de vacunas para enfermedades inmuno-prevenibles) publicado en la edición especial del Registro Oficial N° 143 del 28 de noviembre de 2019. En este manual, se recomienda la vacuna contra el VPH para la administración a niños y niñas de nueve años, a través de dos dosis, con espacio de tiempo de 2 meses entre la primera y segunda dosis. El manual menciona que la vacuna contra el VPH para la Red Pública Integral de Salud-RPIS es la tetravalente y, para la Red Privada Complementaria de Salud están disponibles la tetra y nonavalente <sup>(25)</sup>.

Con los datos disponibles tanto del MSP como de SOLCA, se presenta en este estudio la morbilidad y mortalidad del cáncer cérvicouterino, con datos oficiales provenientes de las instituciones sanitarias del país. Es importante resaltar, que las cifras publicadas por los organismos internacionales relacionadas a esta problemática sanitaria, son estimadas y ajustadas con otros países en circunstancias similares, tanto poblacionales como socioeconómicos, por lo que pueden ser datos sobreestimados o subestimados en contraste con la realidad.

### MORBILIDAD

En la actualidad la matriz de SOLCA se encuentra en la ciudad de Guayaquil, teniendo 5 núcleos ubicados en distintas ciudades entre ellas: Quito, Cuenca, Portoviejo, Loja y Machala. Para el caso de Machala, no se presentan datos en el Registro Nacional de Tumores. El período de información disponible varía dependiendo de cada ciudad. Guayaquil y Quito son las dos ciudades que tienen mayor cantidad de datos registrados, a lo largo de los años.

Los datos mostrados en el Cuadro 1 representan la sumatoria de la matriz y núcleos en todo el Ecuador, correspondiente al RNT con datos poblacionales ya filtrados. El comportamiento de los datos entre el 1990 y el 2015 (Figura 1), evidencian un incremento importante, del 35 %,

**Cuadro 1.** Datos de casos de cáncer de cuello uterino en Ecuador período 1990-2018

Año	Cáncer de cuello uterino invasor	Cáncer de cuello uterino <i>in situ</i>
1990	409	135
1991	541	139
1992	521	204
1993	498	195
1994	472	232
1995	431	213
1996	510	232
1997	496	233
1998	415	203
1999	386	277
2000	384	291
2001	447	243
2002	386	205
2003	418	296
2004	440	269
2005	443	349
2006	468	283
2007	576	271
2008	513	459
2009	545	459
2010	542	424
2011	524	348
2012	560	273
2013	701	312
2014	730	244
2015	638	295

Fuente: SOLCA-RNT

que representa un promedio de 500 nuevos casos de cáncer de cuello uterino invasor a nivel nacional. Cifras que demuestran un manejo poco eficaz en la prevención y diagnóstico de la enfermedad, haciendo énfasis en que el cáncer invasor necesita de un tiempo considerable para desarrollarse. Este es un tipo de cáncer que puede ser prevenido ejecutándose medidas de diagnóstico, a través de la vacunación y el tamizaje, enfocadas en la población de riesgo.



**Figura 1.** Casos de cáncer cérvicouterino invasor en el Ecuador período 1990-2015.

**MORTALIDAD**

En cuanto a las defunciones que provoca el cáncer de cérvix en el Ecuador, presenta un incremento del 46 % en el período estudiado, teniendo como resultado un promedio de 295 defunciones cada año desde 1990 al 2016, lo cual no muestra algo positivo, puesto que los avances en el tamizaje y tratamiento de esta enfermedad deberían mostrar un decrecimiento importante en

la mortalidad anual que se le atribuye a este tipo de cáncer. Podemos observar el comportamiento de los datos según la Figura 2.

Países que se encuentran más desarrollados en la prevención y tratamiento de cáncer cérvicouterino muestran un comportamiento de datos interesantes según Wild CP y col.<sup>(26)</sup>, donde UK, China, Canadá, Nueva Zelanda, EE.UU, Australia y Costa Rica han disminuido sus tasas



**Figura 2.** Número de muertes por cáncer cérvicouterino período 1990-2016.

de mortalidad por cada 100 000 mujeres, el caso más llamativo es el de Nueva Zelanda que pasó de 5,2 muertes por cada 100 000 mujeres en 1975 a 1,8 en el 2015 aproximadamente. En el caso de la región, Costa Rica ha logrado grandes avances en reducir su tasa de mortalidad, pues pasó de tener una tasa de mortalidad de 10,5 muertes por cada 100 000 mujeres en 1975 a 4,4 en el 2015, aproximadamente.

El Ecuador no ha podido lograr un avance considerable en la prevención de la morbilidad y mortalidad por cáncer cérvicouterino; actualmente, ocupa la 7ª posición en las defunciones como se muestra en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Número de casos estimados de muertes por cáncer cérvicouterino en países Latinoamericanos en 2018

Posición	País	Muertes	ASR (World)*
1°	Bolivia	1 022	18,2
2°	Guyana	64	16,5
3°	Surinam	47	16,6
4°	Paraguay	519	15,3
5°	Venezuela	1 926	11,8
6°	Perú	1 836	11,3
<b>7°</b>	<b>Ecuador</b>	<b>838</b>	<b>9,9</b>
8°	Argentina	2 231	9,8
9°	Uruguay	168	9,4
10°	Chile	725	7,9
11°	Brasil	8 079	7,5
12°	Colombia	1 775	7,1
13°	Guyana Francesa	5	3,5
	<b>Total Sudamérica</b>	<b>19 235</b>	<b>19</b>

Fuentes: *International Agency for Research on Cancer (IARC), Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*.  
\*ASR (World): *Age-standardized* por cada 100 000 mujeres.

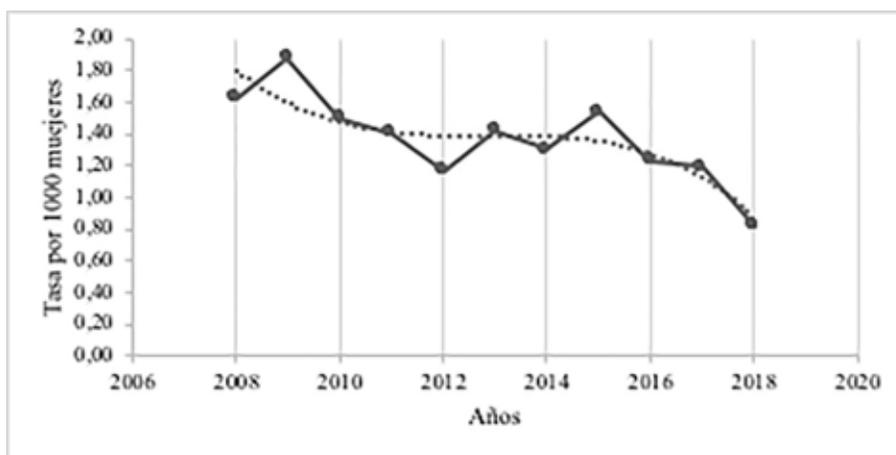
## CARGA ATRIBUIBLE AL CÁNCER CÉRVICOUTERINO

Los estudios con base en la carga del cáncer cérvicouterino buscan dimensionar el impacto social de las enfermedades, con el fin de proveer de evidencia que aporte en la toma de decisiones sanitarias; en este sentido la determinación de los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) permite establecer el impacto que representan las muertes prematuras dentro de una sociedad <sup>(27)</sup>. Utilizando los datos disponibles se muestra en el Cuadro 3 los casos, muertes y AVPP a nivel nacional para el año 2015.

**Cuadro 3.** Carga atribuible al cáncer cérvicouterino en Ecuador en el año 2015

Grupo de edad	Casos	Muertes	AVPP
0-14	0	0	0
15-29	62	5	136
30-44	445	83	2 024
45-59	603	128	2 631
60-69	324	90	1 370
70-79	222	81	846
80+	67	62	313
<b>Total</b>	<b>1723</b>	<b>449</b>	<b>7 320</b>

La mortalidad por cáncer de cuello uterino en países en desarrollo representa un desafío para las instituciones sanitarias, en referencia a los (AVPP) para el caso de la ciudad de Guayaquil que abarca el 71 % aproximadamente de los casos de cáncer a nivel de la costa ecuatoriana se presenta una tasa de AVPP de 0,82 por cada 1 000 mujeres para el año 2018 siendo esta la tasa más baja que consta en los registros de mortalidad como se observa en la Figura 3 presentando una conducta decreciente desde el período 2008-2018.



**Figura 3.** Tasa de AVPP en la ciudad de Guayaquil período 2008-2018.

### SUPERVIVENCIA

La vigilancia global de la supervivencia al cáncer es determinada como una métrica eficaz para evaluar los sistemas de salud y para desarrollar políticas mundiales sobre el control del cáncer. Por ello, el programa CONCORD-2 <sup>(28)</sup> y CONCORD-3 <sup>(29)</sup> recopilan información de varios países y establecen una metodología para estimar el porcentaje de supervivencia de una población a los distintos tipos de cáncer diagnosticados por las instituciones sanitarias.

Para el caso del Ecuador según Allemani y col. <sup>(29)</sup> la supervivencia en el período 2010-2014 fue del 52 %, que se encuentra por debajo de Chile que tiene el 56,7 % en el mismo período y, muy por debajo de Costa Rica que llega al 78 % de supervivencia para cáncer de cérvix. El Cuadro 4 nos muestra una comparativa entre algunos países para la supervivencia de cáncer de cérvix en distintos períodos, siendo el promedio del Ecuador, el más bajo.

**Cuadro 4.** Comparativa de la supervivencia para cáncer de cérvix entre algunos países en varios períodos

Período	Ecuador (% de supervivencia)	Colombia (% de supervivencia)	Chile (% de supervivencia)	Costa Rica (% de supervivencia)
1995-1999	59,7	50,6	41,9	-
2000-2004	47,4	56,6	58,2	84,9
2005-2009	50,4	55,4	57,2	78,3
2010-2014	52,0	49,4	56,7	78,0
PROMEDIO	52,4	53,0	53,5	80,4

Fuente: CONCORD-2; CONCORD-3.

## DISCUSIÓN

En Costa Rica, aun teniendo los índices de supervivencia más elevados, según Solano y col. <sup>(30)</sup> se sigue promoviendo aumentar la cobertura de Papanicolau en la población femenina sexualmente activa, porque esta enfermedad en la mayoría de las etapas es asintomática, lo cual interfiere en el diagnóstico temprano, siendo fundamental la detección para así prevenir formas avanzadas de cáncer (invasor) y reducir la mortalidad por este tipo de cáncer.

En el Ecuador existe un aumento en los casos de cáncer cérvicouterino invasor en comparación al *in situ*, deberían presentarse datos totalmente opuestos, porque un correcto despliegue de las medidas preventivas y los programas de tamizaje aumentarían los casos de cáncer cérvicouterino *in situ* reduciendo así los casos de cáncer invasor, como es el caso de otros países de la región.

En base al estudio de Guzmán y col. <sup>(31)</sup> la cobertura del programa de detección oportuna del cáncer de cérvix vigente en el Ecuador alcanzado en el sub-centro de salud “El Valle” ubicado en la ciudad de Cuenca provincia del Azuay alcanzó el 64,4 % en un universo de 4 433 mujeres quedando el 35,6 % de la población sin cobertura, analizando estos datos de satisfacción intermedia, a nivel nacional no está bien determinado la cobertura del programa que podría llegar a ser inferior al del estudio en mención, generando un riesgo importante para el sistema de salud público y para el presupuesto asignado al control del cáncer en Ecuador.

La vacunación para VPH se encuentra aprobada mediante Acuerdo Ministerial N° 00063-2019 utilizando una vacuna tetravalente, esta vacuna provee protección contra las principales cepas causantes del cáncer cérvicouterino (16 y 18) y verrugas genitales (6 y 11). De la cual, aun no se encuentra disponible la cobertura y si definido el esquema de vacunación, aun así en este programa de vacunación no se incluye la protección contra

otros genotipos de alto riesgo del VPH.

En el Ecuador la situación del cáncer cérvicouterino representa una amenaza al sistema de salud público y a la salud de la población femenina con riesgo de adquirir esta enfermedad. La morbilidad ha incrementado en un 36 % en el período de 1990-2015 y la mortalidad ha incrementado a un 46 % en el mismo período, cifras indicadoras de un programa de tamizaje y tratamiento poco eficiente para tratar este tipo de cáncer que de ser detectado de forma oportuna puede evitarse su progreso y muerte de la paciente. Los datos a nivel nacional presentan incongruencias con las estimadas por las agencias internacionales, esto puede deberse a la cobertura y metodología utilizada para los cálculos. En cuanto al indicador de AVPP es bastante elevado, lo cual impacta a la economía nacional e incurre a un gasto por parte del Estado en los tratamientos y cuidados paliativos de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad. Si el Ecuador no mejora la cobertura de su programa para la prevención del cáncer cérvicouterino en un futuro no muy lejano le costaría la vida a cada vez más mujeres que se encuentran en la población de riesgo y que podría evitarse.

La supervivencia en el país para el cáncer de cérvix es de un 52 % para el período más reciente 2010-2014 ubicándose por debajo de países vecinos como Colombia y otros países de la región como Chile lo cual está directamente relacionado a la efectividad de los programas de prevención del cáncer de cérvix de cada país, siendo digno de imitar el caso de Costa Rica que registra una alta tasa de supervivencia debido a su cobertura del programa de prevención y detección temprana para esta enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Extendemos nuestros agradecimientos al Dr. Jhony Real Cotto y la Dra. Rina Quinto Briones pertenecientes al Departamento de Bioestadística de SOLCA-Guayaquil quienes nos

guiaron en el proceso investigativo y facilitaron datos relevantes utilizados en el presente estudio.

## REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer-IARC. Incidence and mortality. World Health Organization. 2020 [acceso junio 2 de 2020] Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/>
2. Global Observatory of Cancer-GLOBOCAN. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2018 [acceso junio 5 de 2020]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/>
3. Amaya J, Restrepo S. Tamizaje para cáncer de cuello uterino: Cómo, desde y hasta cuándo. *Rev Colombiana Obstet Ginecol*. 2005; 56: 59-67. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v56n1/v56n1a07.pdf>
4. Castro M, Vera L, Posso H. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: Estado del Arte. *Rev Colombiana Obstet Ginecol*. 2006;57:182-189.
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2002;2:342-350. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrc798>
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—A brief historical account. *Virology*. 2009;384:260-265. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
7. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015;476:341-344. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>
8. Chacón J, Mateos M, Sanz I, Rubio M, Baquero, F. Genotipos de virus del papiloma humano más frecuentes en mujeres con citología cervicovaginal alterada utilizando técnicas de captura de híbridos y reacción en cadena de la polimerasa. *Clín Invest Ginecol Obstet*. 2006;33:97-101. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(06\)74093-X](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(06)74093-X)
9. Valdivia I, Aguayo F, Pruyas M, Snijders P, Corvalán A, Ferreccio C. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2010;27:11-15.
10. Adebamowo S, Famooto A, Dareng E, Olawande O, Olaniyan O, Offiong R, et al. Clearance of Type-Specific, Low-Risk, and High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infections in HIV-Negative and HIV-Positive Women. *Journal of Global Oncology*. 2018;4. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223532/pdf/JGO.17.00129.pdf>
11. World Health Organization-WHO. Population fact sheets-ecuador. International Agency for Research on Cancer. 2019 [acceso junio 5 de 2020]. Disponible en: URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
12. Bruni L, Alberto G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Ecuador. [Summary Report] ICO/IARC, Information Centre on HPV and Cancer. 2019 [acceso junio 10 de 2020] Disponible en: URL: [www.hpvcentre.net](http://www.hpvcentre.net)
13. Organización Mundial de la Salud. Perfiles oncológicos de los países. 2014. [acceso 10 de junio del 2020], Disponible en: URL: [https://www.who.int/cancer/country-profiles/ecu\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/cancer/country-profiles/ecu_es.pdf?ua=1)
14. Tornesello M, Duraturo M, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV 16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer*. 2008; 22:132-137. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.23062>
15. González F, Sánchez D. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *Cancer Biomarkers*. 2009;5:225-232.
16. García L, Burgos R, Ruiz J, Valle J, Egas D, Valle E. Detección molecular y genotipificación del virus del papiloma humano en el Instituto Oncológico Nacional ION-Solca del Ecuador. *Rev Med*. 2005;11:114-117.
17. García G, García L, Burgos R, Almeida F, Ruiz J. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2016;19:160-166. Doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600010014>
18. Goyes M, Jaramillo F, Moreira J, Moya W. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogenico (VPH-ar) en mujeres embarazadas que acuden al control por consulta externa en el hospital gineco obstetrico “Isidro Ayora” de la ciudad de Quito. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. 2014;39(2): 49-55 Disponible en: URL: [http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS\\_MEDICAS/article/view/1144/1143](http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1144/1143)
19. Mejía M. HPV 16 European variant and HPV 58 lineage A2 associated with cancer in Ecuadorian women. [Master’s Thesis] Universidad San Francisco de Quito; 2015 [acceso agosto 15 de 2020] Disponible en: URL: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/4426/1/112708.pdf>

20. Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. *Journal of medical virology*. 2016;88: 144-152. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.24310>
21. Dalgo P, Loján C, Córdova R, Acurio K, Arévalo A, Bobokova J. Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. [on line] 2017 [acceso agosto 15 de 2020]; Disponible en: URL: <http://downloads.hindawi.com/journals/ido/2017/8572065.pdf>
22. Bedoya C, Magües G, Espinosa M, Sánchez M, Valdiviezo V, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Revista Argentina de Microbiología*. 2018;50:136-146. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.06.004>
23. Instituto Nacional del Cáncer. Vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) Madrid: Instituto Nacional del Cáncer. 2018. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vacuna-vph>
24. Meites E, Szilagyi P, Chesson W, Unger R, Romero R, Markowitz E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* [on line] 2019 [acceso agosto 15 de 2020];68(32). Disponible en: URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6832a3-H.pdf>
25. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Normatización. ACUERDO No. 00063-2019. Manual de vacunas para enfermedades inmunoprevenibles. Quito, 2019 Disponible en: URL: <http://salud.gob.ec>
26. Wild C, Weiderpass E, Stewart B. *World Cancer Report; Cancer research for cancer prevention*. WHO: Lyon, Francia; International Agency for Research on Cancer. 2020. Disponible en: URL: <http://publications.iarc.fr/586>.
27. Real J, Quinto R. Mortalidad y años de vida potencialmente perdidos en cáncer de mama y cérvix en Guayaquil. *INSPILIP* 2019;1-17. Doi: <http://doi:10.31790/inspilip.v3i1.66.g67>
28. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Spika D, Wang X, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
29. Allemani C, Weir H, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977-1010. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
30. Solano A, Solano-Castillo A, Gamboa C. Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Rev Méd Sinergia*. [en línea] marzo de 2020 acceso 15 de agosto de 2020] Disponible en : URL: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/395/769>
31. Guzmán N, Rojas M. Factores que influyen en la cobertura del programa de detección oportuna del cáncer cérvicouterino en mujeres de edad fértil que acuden al Subcentro de Salud El Valle, Cuenca 2017. [Tesis de pregrado] Universidad de Cuenca; 2018 [acceso 15 de agosto de 2020] Disponible en: URL: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/29677>

## SARCOMA GRANULOCÍTICO DE MAMA POSTERIOR A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. REPORTE DE UN CASO

RICARDO LÓPEZ, MARCOS HERNÁNDEZ, ALDO REIGOSA, JOSÉ PRINCE

CENTRO MÉDICO DR. RAFAEL GUERRA MÉNDEZ, UNIVERSIDAD DE CARABOBO, CHET, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA, VALENCIA, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ELPIDIO SERRA GONZÁLEZ 2020”

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El sarcoma granulocítico es un tumor sólido poco frecuente, de ubicación extra-medular que se presenta en el contexto de enfermedades neoplásicas hematológicas. Fue descrito por primera vez en 1811 por Burns. En 1853, King lo llamó cloroma por la coloración verde distintiva, dada la alta concentración de mieloperoxidasa en las células inmaduras. Sin embargo, en 1966 se establece el nombre de sarcoma granulocítico. La localización en la glándula mamaria es una rareza, siendo pocos los casos descritos en la literatura. **CASO CLÍNICO:** Se presenta el caso de paciente femenina de 32 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y antecedente de trasplante de médula ósea; quien consulta por presentar nódulos en mama derecha, imagenológicamente sólidos. Se realizó biopsia por aguja gruesa cuyo estudio histológico reportó compatible con tumor de células pequeñas, molecularmente triple negativo. En vista del antecedente mencionado se solicitó perfil inmunohistoquímico para descartar neoplasia hematológica (mieloperoxidasa, CD15, CD68, CD34), concluyéndose el diagnóstico de infiltración de tejido mamario por leucemia mieloide aguda. **CONCLUSIÓN:** Toda lesión tumoral luego de un trasplante alogénico por leucemia mieloide aguda debe ser considerado clínicamente un sarcoma granulocítico, sobre todo si ocurre en los primeros años posteriores al trasplante.

**PALABRAS CLAVE:** Sarcoma granulocítico, mama, cloroma, trasplante, médula ósea.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Granulocytic sarcoma is an infrequent solid tumor, with an extramedullary location, that occurs in the context of hematological neoplastic diseases. It was first described in 1811 by Burns. Chloroma was detected by King in 1853 due to its distinctive green coloration, given the high concentration of myeloperoxidase in immature cells. However, in 1966 the name granulocytic sarcoma was established. The location in the mammary gland is a rarity, with few cases found in the literature. **CLINICAL CASE:** The case of a 32-year-old female patient with a diagnosis of acute myeloid leukemia and a history of bone marrow transplantation is presented; who consults for presenting nodules in the right breast, imaging solid. A thick needle biopsy was performed, the histological study of which was compatible with a small cell tumor, molecularly triple negative. In view of the aforementioned background, an immunohistochemically profile was requested to rule out hematological neoplasia (myeloperoxidase, CD15, CD68, CD34), concluding the diagnosis of infiltration of breast tissue by acute myeloid leukemia. **CONCLUSION:** All tumor mass after an allogeneic transplant for acute myeloid leukemia should be considered a granulocytic sarcoma clinically, especially if it occurs in the first years after the transplant.

**KEY WORDS:** Granulocytic sarcoma, breast, chloroma, transplant, bone marrow.

---

Recibido: 02/09/2020 Revisado:12/01/2021

Acceptado para publicación:14/02/2021

---

Correspondencia: Dr. Ricardo López P. Centro Médico Rafael Guerra Méndez. Valencia, Venezuela. Tel:0414-3478969. E-mail: dr.ricardolopez@gmail.com

---



---

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l sarcoma granulocítico (SG) es un tumor sólido poco frecuente, de ubicación extra-medular que se presenta en el contexto de enfermedades neoplásicas hematológicas, compuesto por precursores de glóbulos blancos de la serie granulocítica que incluye mieloblastos, promielocitos y mielocitos <sup>(1-3)</sup>. Fue descrito por primera vez en 1811 por Burns. En 1853 King lo llamó cloroma por la coloración verde distintiva, dada la alta concentración de mieloperoxidasa en las células inmaduras. Sin embargo, en 1966 se establece el nombre de sarcoma granulocítico, pues no todas las células presentan color verde y dependiendo del estado de oxidación de la enzima pigmentada, hasta un 30 % de las células pueden observarse blancas, grises o color café <sup>(2)</sup>. Se le conoce también a través de diferentes denominaciones como: sarcoma mieloides, mieloblastoma, mielocitoma, leucosarcoma granulocítico <sup>(3)</sup>.

Se ha propuesto que esta lesión afecta clínicamente entre el 2,5 %-9,1 % de los enfermos con leucemia aguda no linfoblástica (LANL) y al 6,8 % de estos en las series de autopsias <sup>(2,4)</sup>. Han sido descritos en el contexto de tres situaciones clínicas diferentes: a. Precediendo a una leucemia aguda mieloblástica (LAM) en enfermos no leucémicos; b. En asociación con desórdenes mielodisplásicos con transformación leucémica o como signo inminente de crisis blásticas en leucemias crónicas mielógenas; y c. Como una manifestación tisular en enfermos con leucemia mieloides aguda (LMA) establecida. También está descrito en leucemia mieloides crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloides, síndromes hiper-eosinofílicos y policitemia vera <sup>(1,2)</sup>.

El SG afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes, siendo raro por encima de los 50 años. Meis y col., encontraron una edad media de 33 años <sup>(5)</sup>.

Alrededor del 50 % de estos tumores son asintomáticos, suelen debutar como una o dos lesiones de localización más frecuente en periostio, ganglios linfáticos y piel; aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, siendo otros sitios frecuentemente comprometidos las órbitas, partes blandas, cavidades paranasales, sistema nervioso central, médula espinal, serosas, tiroides, tracto ginecológico e intestino. La localización en la glándula mamaria es una rareza, siendo pocos los casos descritos en la literatura <sup>(1-3,6)</sup>.

Existe una presentación primaria muy infrecuente llamada SG primario, que se caracteriza por proliferaciones extra-medulares de células mieloides, en ausencia de un desorden mieloproliferativo previo demostrado; por lo que también han sido llamados tumores mieloides extra-medulares primarios (TMEP). Estos pueden preceder en el 35 % de los casos a la neoplasia hematológica en meses o años. Esta presentación inusual es aún más infrecuente como SG primario de la mama y solo unos pocos casos han sido descritos hasta ahora en la literatura médica <sup>(7)</sup>.

Aunque el compromiso de la mama por SG no es frecuente según algunas series este representa alrededor del 8 % de los casos de LMA. Clínicamente se presenta con signos que no son patognomónicos de la enfermedad, por lo que el diagnóstico es todo un reto, sobre todo cuando se presenta como una enfermedad primaria, sin antecedentes de compromiso medular previo. La mayoría de los casos se presentan como aumento de volumen de la mama, nódulos que pueden o no ser dolorosos, eventuales cambios de coloración de la piel, sin otros signos o síntomas locales. La retracción del pezón o la telorrea no han sido descritas y eventualmente se puede encontrar compromiso de los linfáticos axilares <sup>(4)</sup>.

Desde el punto de vista mamográfico, el SG se presenta como lesiones no calcificadas, de tamaño variable, con bordes imprecisos que

pueden ser confundidas con cualquier otro tumor mamario. Ecográficamente la mayoría de reportes describen masas hipoeoicas, con lobulaciones y eventuales espículas, con sombra acústica posterior y realce vascular al Doppler color. Otros reportes son tendientes a la ambigüedad describiendo lesiones homogéneas, como el trabajo de Thachil y col.<sup>(8)</sup>; mientras que Guermazi y col.<sup>(9)</sup> reportan masas heterogéneas, por lo que pueden confundirse con lesiones benignas tipo fibroadenomas tumores filodes o mastitis granulomatosas, hamartomas, etc.<sup>(10)</sup>. La resonancia magnética muestra variables grados de contraste, pero siendo generalmente iso o hipo intensa en T1 e hiperintensa en T2<sup>(3,4,6)</sup>.

El SG en la mama puede simular una gran variedad de entidades clínicas, tanto benignas como malignas, especialmente cuando se presenta como un tumor primario sin compromiso medular previo demostrado; de allí la importancia de la sospecha clínica y la utilización adecuada de los diferentes métodos de muestreo mínimamente invasivos, como la citología aspirativa y la biopsia con aguja de corte para llegar al diagnóstico adecuado de manera oportuna<sup>(11)</sup>.

La inmunohistoquímica representa la piedra angular para el diagnóstico certero de la enfermedad. Marcadores específicos como la mieloperoxidasa (MPO) sugieren un origen hematológico. Generalmente existe expresión de CD117, CD68 y CD43. El marcador CD45 se expresa positivamente en cerca del 75 % de los casos. Otras técnicas como la citometría de flujo y la hibridación *in situ* pueden también aumentar la precisión diagnóstica<sup>(11)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 32 años, natural de Venezuela, referida desde un centro de salud de la República de Paraguay para trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, por diagnóstico de LMA, cariotipo normal, M1 por morfología,

mutaciones FLT3-ITD (*FMS-like tyrosine kinase 3*-duplicación en tándem interna) y AML-ETO positivas; en primera remisión completa.

Antecedentes: diagnóstico de LMA en agosto 2017, tratado con esquema citarabina-idarubicina (interrumpido por lenta recuperación hematológica y procesos infecciosos). Niega otros antecedentes patológicos personales o familiares de importancia.

Se practica TMO alogénico procedente de su hermana HLA compatible en enero de 2018, adicionándose esquema busulfan-ciclofosfamida. Se realizó profilaxis de enfermedad injerto vs., huésped (EICH) con administración de ciclosporina y metotrexate.

En febrero 2019, consulta por tumores palpables en mama derecha. Es evaluada por cirugía oncológica, solicitándose estudios de imágenes:

Ecografía mamaria: imagen heterogénea, hipoeoica, con ecogenicidad periférica y reforzamiento posterior, de 2 cm x 1,3 cm; ubicada en la unión de cuadrantes externos de mama derecha. Imagen nodular hipoeoica, de bordes difusos, con reforzamiento posterior, de 1,4 cm x 0,9 cm, ubicada en el cuadrante supero externo de la misma mama. Bi-Rads IVc (Figura 1).

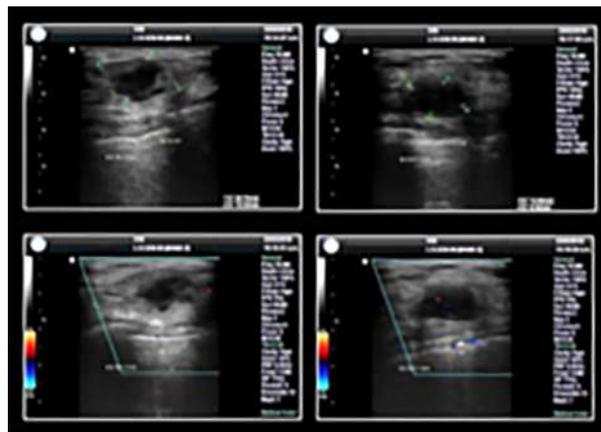


Figura 1. Ecografía mamaria.

Mamografía 2D y tomosíntesis: imágenes nodulares de doble densidad, de bordes difusos, con tendencia a la lobularidad; ubicadas en unión de cuadrantes superiores (2,9 cm) y cuadrante supero externo (2,8 cm x 2,1 cm.) de mama derecha. Bi-Rads IVc. (Figura 2 y 3).

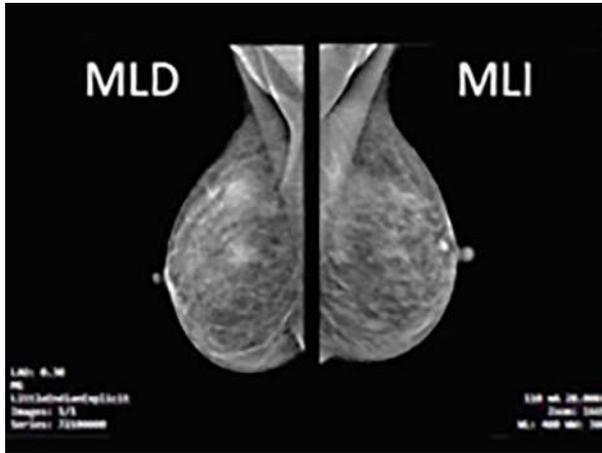


Figura 2. Mamografía.

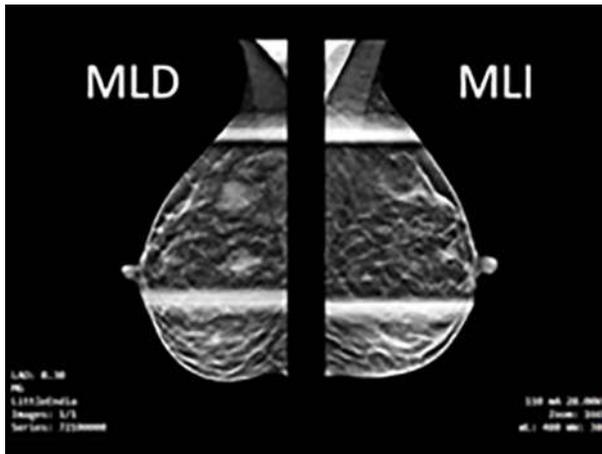


Figura 3. Tomosíntesis.

Se realiza toma de muestra para biopsia percutánea con aguja gruesa ecoguiada, cuyo estudio histopatológico concluye: tumor de

células pequeñas en probable relación con adenocarcinoma lobulillar de mama derecha (Figura 4).

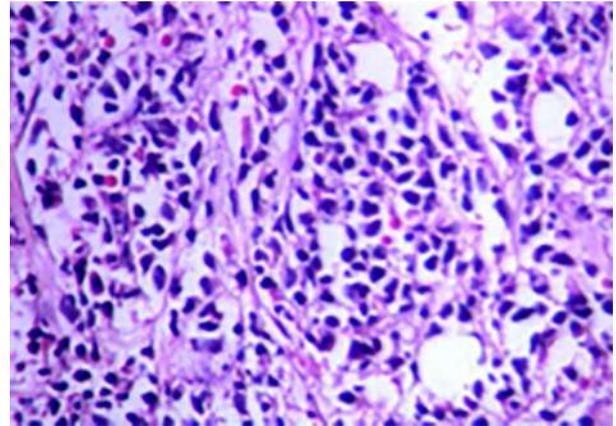


Figura 4. Hematoxilina-Eosina.

La paciente es referida a nuestra consulta en búsqueda de una segunda opinión. Se solicita estudio inmunohistoquímico obteniéndose el siguiente perfil molecular: Receptor de estrógeno negativo (ER-), receptor de progesterona negativo (PR-), Cerb-2 negativo (Cerb2 -), Ki-67: 39,28 % (Figura 5).

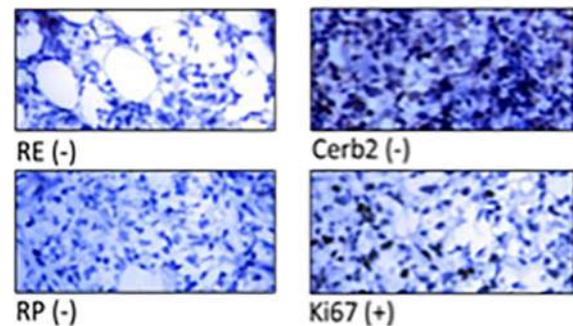
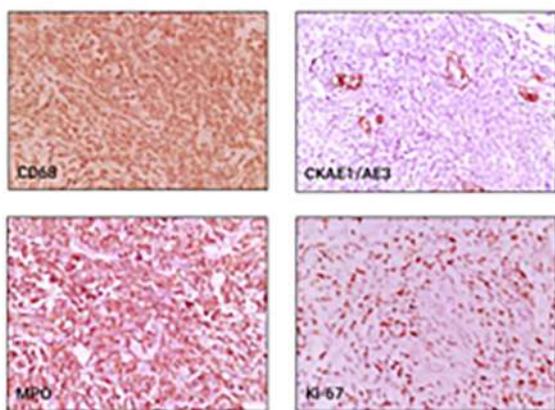


Figura 5. Inmunohistoquímica.

En vista de la infrecuencia de un perfil molecular triple negativo en los carcinomas lobulillares de mama y tomando en cuenta el antecedente hematológico en la historia de la paciente se solicitó un segundo análisis inmunohistoquímico, obteniéndose los siguientes resultados: mieloperoxidasa (+), CD15 (+), CD68 (+), Ki 67: 50 %, CD34 (-), citoqueratina AE1/AE3 (-) (Figura 6).

Tomando en cuenta los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos se concluye: lesión compatible con infiltración del tejido mamario por LMA.



**Figura 6.** Inmunofenotipo.

## DISCUSIÓN

El sarcoma granulocítico es una expresión extra-medular de un tumor localizado, compuesto de células granulocíticas inmaduras que se ha considerado como parte de la historia natural de tumores mieloides, síndromes mielodisplásicos, otros trastornos mieloproliferativos; así como antecediendo a un cuadro de LMA o una crisis blástica. Dock y col., reportaron su relación con la leucemia aguda en 1902 <sup>(10,12)</sup>

La recurrencia extra-medular es rara en pacientes con LMA, quienes han recibido un trasplante de médula ósea. Békássy y col. <sup>(13)</sup> reportaron solo 20 casos (0,65 %) con recurrencia extra-medular entre 3 071 pacientes con LMA que habían recibido trasplante de médula ósea <sup>(14)</sup>.

La presentación del SG en la glándula mamaria es infrecuente. Su prevalencia se ha estimado alrededor del 8 % de todas las leucemias agudas. Viadana y col. <sup>(15)</sup> examinaron lesiones metastásicas de 503 autopsias de pacientes con leucemia y reportaron solo 4 casos (1,7 %) con invasión de la mama; mientras que Liu y col., reportaron 237 autopsias de pacientes con LMA donde solo encontraron 2 casos de SG (0,8 %) como tumor mamario <sup>(14)</sup>.

El rango de edad al momento del diagnóstico va desde los 12 a los 79 años, con una media de 37,3 años <sup>(16)</sup>, cercana a la edad del paciente motivo de este trabajo.

Clínicamente se manifiestan como mamas uni o bilaterales, usualmente indoloras, sin alteraciones del complejo areola pezón <sup>(16,17)</sup>. El compromiso de la piel de la mama y el aumento de volumen de ganglios linfáticos han sido eventualmente descritos <sup>(18)</sup>. Dicha presentación clínica coincide con el presente caso.

Ecográficamente evidenciamos masas hipoecoicas, con algunos bordes definidos y otros no, con sombra acústica posterior y aumento de la vascularidad al Doppler color; de la misma manera como se describen en la literatura <sup>(18)</sup>.

El aspecto mamográfico de estas lesiones es bastante variable; presentándose con bordes definidos o irregulares, ocasionalmente hiperdensas y sin microcalcificaciones <sup>(19)</sup>. Se han descrito tres patrones mamográficos: a. Masas hiperdensas de forma redondeada o lobulada, b. Distorsiones arquitecturales y c. Sin alteraciones mamográficas <sup>(18)</sup>. En nuestro caso, la mamografía mostró lesiones nodulares de alta densidad, de bordes irregulares, con tendencia a la lobulación, catalogadas dentro de la categoría

Bi Rads IVc.

Otros métodos de imágenes empleados en el diagnóstico de SG de la glándula mamaria, como la resonancia magnética nuclear, no fueron utilizados en nuestra paciente.

Una de las principales dificultades para el diagnóstico inicial de SG de la mama, es la ausencia de signos patognomónicos clínicos e imagenológicos; de tal manera que es de vital importancia la sospecha clínica en pacientes con antecedentes hematológicos previos conocidos y en segunda instancia el análisis histológico e inmunohistoquímico de las muestras de biopsia <sup>(18)</sup>.

El diagnóstico de SG de la glándula mamaria, se basa fundamentalmente en la demostración de células mieloides en la lesión. Para lograr este objetivo, existen marcadores inmunohistoquímicos de gran utilidad, siendo el más importante de ellos la mieloperoxidasa, la cual se expresa en el 100 % de los casos. La lisozima por su parte, se expresa de manera positiva en aproximadamente un 80 % de los casos. En casos donde es necesario una extensión del panel de marcadores, pueden utilizarse: CD117, CD68, CD43 y CD45 <sup>(17)</sup>.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con entidades como: linfoma no Hodgkin de células grandes, melanomas, carcinomas pobremente diferenciados, tumores neuroendocrinos, carcinoma lobulillar de la mama y procesos infecciosos <sup>(17,19-21)</sup>.

Cabe destacar, que el diagnóstico histológico inicial de nuestra paciente fue el de un tumor de células pequeñas, concluyéndose como un adenocarcinoma lobulillar de la mama. No obstante, en vista de presentar un perfil molecular triple negativo y tomando en cuenta el historial hematológico, se planteó la sospecha clínica de infiltración mamaria por células mieloides, procediéndose a solicitar el panel inmunohistoquímico diagnóstico para esta entidad.

El manejo del SG de la mama sigue siendo controversial <sup>(19)</sup>. En la literatura se han reportado resecciones quirúrgicas que van desde mastectomías parciales, hasta mastectomías totales, bien sea antes o después de la quimioterapia. La radioterapia ha alcanzado cierta relevancia en el manejo de la enfermedad, porque han sido reportados casos de remisión completa con radioterapia exclusiva a dosis de 24 Gy <sup>(22)</sup>.

La mutación en FLT3 afecta alrededor de 30 % de los casos de LMA mientras la mutación FLT3-IDT aproximadamente el 25 % <sup>(23,24)</sup>. El FLT3 es un receptor tirosina kinasa transmembrana tipo activado por ligando, que normalmente se encuentra en células madres, así como en progenitores linfoides y mieloides hematopoyéticos <sup>(24)</sup>. Este ligando extracelular promueve proliferación, supervivencia y diferenciación celular. La mutación FLT3 promueve la proliferación y supervivencia de los blastos mieloides <sup>(24)</sup>. Particularmente la asociada a la FLT3-IDT, está considerada una LMA de riesgo intermedio <sup>(23)</sup>, con pronóstico adverso, la cual amerita tratamiento complementario con inhibidores de FLT3, aparte de la quimioterapia y además tiene indicación precisa de TMO alogénico <sup>(25,26)</sup>.

La paciente presentada en este caso no logró recibir inhibidores del FLT3. A pesar de ello, logró remisión hematológica con enfermedad mínima residual negativa antes del TMO. Sin embargo, la presencia de la mutación FLT3-IDT y la falta del tratamiento específico, aumentó su posibilidad de recaída a pesar de tener remisión molecular posterior a trasplante. Brunner y col. <sup>(27)</sup> evidenciaron un 37,7 % de recaídas en pacientes con mutación FLT3-IDT que no recibieron sorafenib.

Las recaídas de LMA posterior a trasplante, son causa frecuente de mortalidad con una sobrevida menor al 20 % a los 2 años. Aunque las recaídas posteriores a trasplante tienen un

pronóstico sombrío son las extra-medulares aisladas y tardías las de mejor pronóstico <sup>(28)</sup>. Ruiz Argüelles y col., en una serie de 149 con TMO alogénico por LMA reportaron 49 recaídas, de las cuales 8 fueron extra-medulares y una en la glándula mamaria <sup>(29)</sup>.

En conclusión, toda lesión tumoral luego de un trasplante alogénico por leucemia mieloide aguda debe ser considerado clínicamente un sarcoma granulocítico, sobre todo si ocurre en los primeros años posteriores al trasplante.

## REFERENCIAS

1. Alfonsín N, Cameselle J, Fernández R, Camaselle J. Sarcoma granulocítico de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 1990;3(1):37-40.
2. Araya R, Kunstmann J, Sanhueza A, Díaz J, Miranda G, Gallegos I. Presentación caso radiológico 2. *Rev Chil Radiol*. 2016;22(1):9-2.
3. Vela T, Arrecillas M, Quintero L, Fend F. Granulocytic sarcoma of the breast without development of bone marrow involvement: A case report. *Diagn Pathol*. 2009;(6):4:2. doi: 10.1186/1746-1596-4-2.
4. Lombardi V, Pedrini F, Casas G, Riveros D, Stengel F. Sarcoma mieloide: presentación cutánea de novo. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol*. 2013;63:13-23.
5. Fernandes V, Duy Q, Bouquet J, Khomsi F, Feki A, Hoogewoud H. Granulocytic sarcoma presenting as a palpable breast lump. *Front Surg*. 2017;23(3):67.
6. Meis J, Butler J, Osborne B, Manning J. Granulocytic sarcoma in non-leukemic patients. *Cancer*. 1986;58(12):2697-2709.
7. Zhai J, Kong X, Yang X, Gao J, Xuan L, Wang X, et al. An uncommon granulocytic sarcoma of the breast: A case report and literature review. *Onco Targets Ther*. 2018;(11):3685-3690.
8. Martínez Y, Cermeño J, Cabrera K, Nouel A. Sarcoma granulocítico primario de las mamas en una adolescente. *Med Interna (Caracas)*. 2007;23(4):65-67.
9. Thachil J, Richards R, Copeland G. Granulocytic sarcoma - a rare presentation of a breast lump. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(7):W7-9.
10. Guermazi A, Feger C, Rousselot P, Merad M, Benchaib N, Bourrier P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma): Imaging findings in adults and children. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):319-325.
11. Ozsoy A, Dolek B, Barca N, Aktas H, Araz L, Kulacoglu S. Ultrasound findings in a case of myeloid sarcoma of the breast. *J Belg Soc Radiol*. 2016;100(1):15.
12. Wu H, Liu L, Gu L, Luo Y. Clinical characteristics and management of primary granulocytic sarcoma of the breast. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16648.
13. Dock G, Warthin, A. New case of chloroma with leukemia. *Trans Assoc Am Phys*. 1904;(19):64-115.
14. Békássy A, Hermans J, Gorin N, Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: A retrospective European multicenter survey. Acute and chronic leukemia working parties of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;(17):801-808.
15. Kim SJ, Hong WS, Jun SH, Jeong SH, Kang SY, Kim TH, et al. Granulocytic sarcoma in breast after bone marrow transplantation. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):112-116.
16. Viadana E, Bross I, Pickren J. An autopsy study of the metastatic patterns of human leukemias. *Oncology*. 1978;35(2):87-96.
17. Fu J, Luo J. Granulocytic sarcoma of the breast in acute myeloid leukemia: Two case reports. *Oncol Lett*. 2014;7(1):145-147.
18. Valbuena J, Admirand J, Gualco G, Medeiros J. Myeloid sarcoma involving the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(1):32-38.
19. Kim S, Kim W. Sonographic features of a myeloid sarcoma of the breast as a relapse of acute myeloid leukemia after stem-cell transplantation: A case report. *Am J Case Rep*. 2019 28;(20):612-619.
20. Huang X, Jie L, Zhou X. Granulocytic sarcoma of the breast: A case report. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2447-2449.
21. Ngu I, Sinclair E, Greenaway S, Greenberg M. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2001;24(1):53-57.
22. Nieman R, Barcos M, Costan B, Bonner H, Mann R, Rydell R, et al. Granulocytic sarcoma: A clinic-

- pathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*. 1981;(48):1426-1437.
23. Gonçalves J, Louro L, Ribeiro I, Oliveira A, Castro C. Radiotherapy for granulocytic sarcoma of the breast-case report and review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(5):343-346.
  24. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
  25. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: Review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299-312.
  26. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):721-749.
  27. Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):8-15.
  28. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2016;175(3):496-504.
  29. Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: Methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;(51)1431-1438.
  30. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non myeloablative conditioning. *Int J Hematol*. 2005;82(3):262-265.

## CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES DEL CONDUCTO LACRIMAL: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

JOSÉ FRANCISCO MATA I, ALEJANDRO CORDERO G, RAÚL LEÓN A, LORENA VILLARREAL  
*INSTITUTO UROLÓGICO SAN ROMÁN, POLICLÍNICA MÉNDEZ GIMÓN. CARACAS, VENEZUELA*

### RESUMEN

Los carcinomas del conducto nasolacrimal, en su mayoría malignos, constituyen una entidad poco frecuente. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, seguido por los carcinomas adenoideosa quísticos, carcinomas de células transicionales, adenocarcinomas y otros entre los tumores epiteliales. También se han descrito linfomas, sarcomas y melanomas. Presentamos el caso de un paciente masculino con un carcinoma de células transicionales del conducto nasolacrimal. Describimos la presentación clínica, los estudios de imagen, resultados de patología, el procedimiento quirúrgico y hacemos una breve revisión de la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Aparato lacrimal, carcinoma, conducto nasolagrimal, carcinoma de células transicionales, procedimientos quirúrgicos, dacriocistitis.

### SUMMARY

The nasolacrimal duct carcinomas, mostly malignant, are a rare entity. The most frequent histological type is the squamous cell carcinoma, followed by the adenoid cystic carcinomas, the transitional cell carcinomas, the adenocarcinomas and others among epithelial tumors. The lymphomas, sarcomas, and the melanomas have also been described. We present the case of a male patient with transitional cell carcinoma of the nasolacrimal duct. We describe the clinical presentation, the imaging studies, the pathology results, and the surgical procedure; we also do a brief review of the actual literature.

**KEY WORDS:** Lacrimal apparatus, carcinoma, nasolacrimal duct, transitional cell carcinoma, surgical management, dacryocystitis

---

Recibido: 20/09/2020 Revisado: 12/12/2020

Aceptado para publicación: 16/01/2021

Correspondencia: Dr. José Francisco Mata I. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle real de Cotiza, Caracas. E-mail: Jfmata55@gmail.com

---

---

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os carcinomas del aparato lacrimal, que incluyen el saco lacrimal y el ducto, constituyen una entidad poco frecuente <sup>(1)</sup>. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, constituyendo la mitad o más de los casos, seguido por los carcinomas adenoideo quísticos, carcinomas de células transicionales, adenocarcinomas y otros <sup>(1-3)</sup>. También pueden presentarse linfomas, melanomas y con mucho menos frecuencia sarcomas <sup>(2,3)</sup>. La relación masculino/femenino es variable, aunque la tendencia más frecuente es para el género masculino y entre los 50 y 65 años de edad <sup>(1-4)</sup>.

Los signos/síntomas más frecuentes son la epífora, masa visible y la dacriocistitis recurrente. Los pacientes suelen consultar al oftalmólogo y con frecuencia el diagnóstico se hace tardío durante o después de una dacriocistorinostomía <sup>(2-5)</sup>.

El tratamiento se basa en la resección oncológica, con o sin preservación del globo ocular, seguida generalmente de radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia <sup>(3-6)</sup>. En lesiones avanzadas se ofrece la quimiorradioterapia concurrente seguida de cirugía <sup>(7)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente GDS, masculino de 67 años, quien refiere epífora y presencia de pequeña lesión en el canto medial izquierdo que protruye entre el tercio interno del párpado inferior y el dorso nasal de seis meses de evolución, por lo que consulta a oftalmólogo. Luego de tratamiento tópico sin mejoría, en julio 2019, le realizan procedimiento quirúrgico local para permeabilizar el conducto lacrimal, sin obtener muestra para estudio histológico. Persiste la sintomatología y crecimiento progresivo de la lesión por lo que es evaluado por otro especialista

fuera del país, quien realiza biopsia incisional, reportada como carcinoma de células escamosas, bien diferenciado, P16+, Ki-67 con alto índice de proliferación (no disponemos del material para su revisión). Niega compromiso de la agudeza visual o diplopía.

Antecedentes: hipertenso controlado. Infarto al miocardio 22 años previos. Tabáquicos: 60 cigarrillos día hasta 22 años antes.

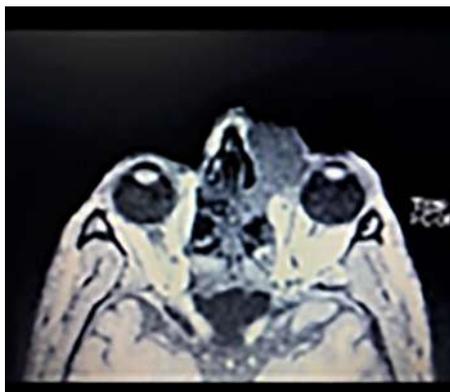
Examen físico (16/04/2020): tumor de 3 cm, exofítico, entre el canto interno del párpado inferior y el dorso nasal del lado izquierdo, con compromiso limitado de 4 mm del borde libre del párpado inferior y 2 mm del párpado superior. Mucosa conjuntival hiperémica sin evidencia macroscópica de tumor. Discreta limitación para la apertura o cierre palpebral. Globo ocular de aspecto normal, con discreta limitación para la rotación interna. No se palpan adenopatías en región parotídea ni cervicales.

La resonancia magnética nuclear (RMN) muestra lesión ocupante de espacio de 3,3 cm x 2,4 cm en la región naso-etmoidal izquierda de carácter expansivo, con compromiso de la pared medial de la órbita y extensión muy limitada en la grasa periorbitaria medial, que contacta y comprime el globo ocular sin aparente infiltración del mismo. En sentido cefálico compromete las celdillas etmoidales anteriores izquierdas y el hueso lagrimal. En sentido caudal, se observa el trayecto del conducto nasolagrimal izquierdo ocupado por la lesión, sin signos de compromiso óseo.

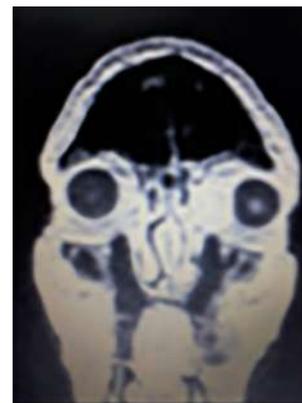
Procedimiento quirúrgico: El 27/04/2020, a través incisión circunferencial con margen peritumoral entre 5 mm y 10 mm combinada con rinotomía lateral izquierda, se realizó resección en bloque de la lesión tumoral con etmoidomaxilectomía medial izquierda más resección del hueso propio nasal y piso del seno frontal izquierdo así como resección del tercio medial del piso de órbita y membrana periorbitaria medial; se constata la ausencia de



**Figura 1.** Aspecto clínico.



**Figura 2.** RMN corte axial.

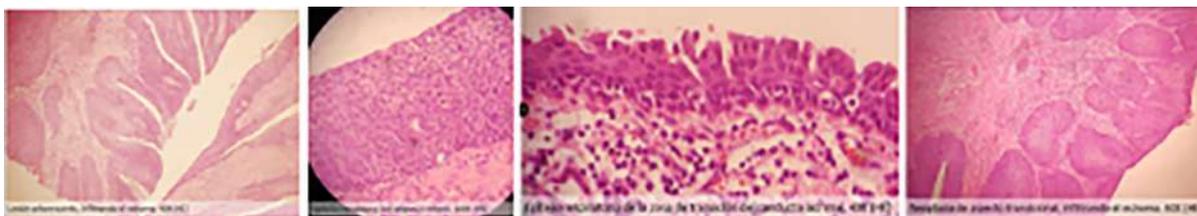


**Figura 3.** RMN corte coronal.

infiltración macroscópica y microscópica de la grasa periorbitaria y márgenes cercanos con biopsia por congelación reportada como negativa. Se realizó reconstrucción de la pared medial y tercio interno del piso de la órbita con malla de polipropileno y poliglactin; se cierra el defecto cutáneo y de tejidos blandos con rotación de colgajo para-mediano frontal derecho.

Resultados de patología: carcinoma no queratinizante o de células transicionales (carcinoma Schneideriano), de 1,8 cm x

1,1 cm x 0,7 cm, bien diferenciado del conducto nasolagrimal. Crecimiento expansivo, multifocal, sin infiltrar el plano muscular. Ausencia de invasión linfovascular y perineural. Márgenes libres, entre 0,7 cm y 1,9 cm. Todos los márgenes adicionales libres de neoplasia (Figura 4). Recibe radioterapia adyuvante por técnica de intensidad modulada (IMRT) guiada por imágenes (IGRT) en fracciones de 212 cGy /día que inicia a las 8 semanas de la cirugía, para un total de 6 996 cGy.



**Figura 4.** Anatomía patológica.

## DISCUSIÓN

Las paredes del saco y conducto nasolagrimal, al igual que el epitelio respiratorio superior, están recubiertas por un epitelio pseudoestratificado, con células caliciformes ciliadas<sup>(2)</sup>. Los tumores del aparato lagrimal, que comprende las glándulas lagrimales, los ductos y el saco lagrimal, en su mayoría son malignos y de origen epitelial. Si se excluyen las glándulas lagrimales, cuyo tipo histológico más frecuente es el carcinoma adenoideo quístico<sup>(6)</sup>, en el saco lagrimal y los ductos, el tipo histológico en más de la mitad de los casos (50 %-76 %) corresponde al carcinoma de células escamosas, seguidos por el carcinoma adenoideo quístico, carcinoma de células transicionales, adenocarcinomas, carcinomas mucoepidermoides y los carcinomas poco diferenciados<sup>(1-6)</sup>. También se pueden presentar tumores primarios no epiteliales como linfomas, melanomas y sarcomas. En una serie de 90 casos de pacientes asiáticos, el linfoma ocupó el segundo lugar (7,8 %), luego del carcinoma de células escamosas (76,6 %). Pueden originarse en papilomas escamosos, transicionales, como es el caso del papiloma invertido de origen Schneideriano, el cual tiene potencial de malignización, o mixtos, con los que se debe hacer diagnóstico diferencial<sup>(8)</sup>. Existe una importante asociación entre papiloma invertido y carcinoma de células transicionales<sup>(9,10)</sup>. Los carcinomas de células transicionales o escamosos no queratinizantes, constituyen, para algunos autores, una variante del carcinoma de células escamosas y su comportamiento es similar. Para otros, sin embargo, constituyen uno de los tipos histológicos menos frecuentes (menos de 30 casos descritos en la literatura) y los consideran como el tumor más agresivo y de peor pronóstico entre los tumores epiteliales malignos por su alta tasa de recidivas locales y potencial de metástasis regionales y a distancia<sup>(9)</sup>. El conducto nasolagrimal también puede comprometerse

en forma secundaria por extensión de tumores primarios de los senos paranasales o por enfermedad metastásica<sup>(2,3)</sup>. Aproximadamente el 50 % de los tumores de células escamosas, tanto benignos como malignos, están asociados a VPH<sup>(11)</sup>, estos últimos principalmente los subtipos 16 y 18<sup>(12)</sup>.

Suelen ser más frecuentes en el género masculino entre 46 y 73 años<sup>(1,3,6)</sup>, aun cuando otras series reportan predominio en el sexo femenino<sup>(2)</sup> o en igual proporción<sup>(5)</sup>. La mayoría de los tumores se presentan en forma insidiosa; los síntomas y signos más frecuentes son la epífora, tumor visible y palpable y dacriocistitis recurrente. Otros síntomas incluyen, pérdida de la agudeza visual, dolor, hemolacria, obstrucción nasal o epistaxis. Desplazamiento del globo ocular y limitación de sus movimientos, sugieren extensión al contenido orbitario. Generalmente se piensa en una patología inflamatoria benigna, los pacientes consultan al oftalmólogo y el diagnóstico suele hacerse en forma tardía durante o después de una dacriocistorinostomía<sup>(1-6)</sup>. El compromiso ganglionar suele ser poco frecuente y poco se menciona en la literatura consultada; sin embargo, Son y col., en su revisión de 90 casos reporta compromiso ganglionar en el 32,2 % de los casos, encontrando afectación principalmente de los ganglios intra o peri-parotídeos, retro-faríngeos y los de la cadena yugular. La presencia de ganglios positivos se asoció con una menor supervivencia global (95,7 % vs. 64,3 %,  $P < 0,001$ ) y resultó ser el factor pronóstico adverso de mayor importancia<sup>(2)</sup>. Un estudio de identificación de ganglio centinela en tumores malignos de los párpados y conjuntiva ocular, en 10 de 13 pacientes, el primer ganglio se localizó en la parótida y los otros tres en los niveles IB y II del cuello<sup>(13)</sup>.

Los estudios de imagen son indispensables para evaluar la extensión de la enfermedad y el compromiso de estructuras como los senos paranasales y el contenido orbitario, así como

el compromiso ganglionar. La tomografía computada (TC) es más útil para evaluar la ocupación del conducto nasolagrimal y descartar compromiso óseo del canal. La RMN tiene mayor precisión para distinguir secreción mucosa de tumor y evaluar los tejidos blandos adyacentes y la extensión intra-conal e intracraneal <sup>(14)</sup>.

El tratamiento de primera elección para la mayoría de los autores es el quirúrgico y consiste en una resección oncológica en bloque del conducto y saco lacrimal, que puede incluir una maxilectomía medial, celdas etmoidales y pared orbitaria medial, en caso de estar comprometidas, con preservación del globo ocular en casos seleccionados o exenteración orbitaria si hay compromiso de su contenido. La preservación del globo ocular en pacientes seleccionados es la tendencia en las últimas décadas, aún con márgenes estrechos o microscópicamente positivos, gracias a la radioterapia adyuvante con equipos modernos de intensidad modulada o preferiblemente con protones, con lo cual se ha obtenido buen control locorregional, con poco compromiso de la función, y una supervivencia libre de enfermedad y global similar a la obtenida cuando se realiza excenteración orbitaria <sup>(4-7)</sup>. Skinner y col., publicaron una experiencia de 46 casos tratados en el *MD Anderson CC* con cirugía seguida de radioterapia adyuvante en el 81 % de los casos. En 59 % se realizó exenteración orbitaria y en 41 % se preservó el globo ocular. La supervivencia global fue de 59 % y 62 %, respectivamente; todos los pacientes que no recibieron radioterapia adyuvante presentaron recaída local <sup>(6)</sup>. El compromiso ganglionar parotídeo y/o cervical es indicación de parotidectomía y disección cervical respectivamente <sup>(2-6)</sup>. La disección electiva no está indicada, sin embargo, se recomienda la radiación de la región parotídea y el cuello en tumores localmente avanzados <sup>(2-6,10)</sup>. Otra modalidad terapéutica en enfermedad localmente avanzada consiste en quimiorradioterapia concurrente

seguida de cirugía. Zhang y col., reportaron 18 casos tratados con quimiorradioterapia concurrente seguidos de resección en bloque; todos los casos tuvieron algún grado de respuesta al tratamiento, siendo esta mayor en los carcinomas poco diferenciados y de células transicionales. Resección en bloque con preservación del globo ocular fue realizada en todos los pacientes, etmoidectomía se realizó en el 44,4 % y la maxilectomía medial en el 27,8 %; la agudeza visual se conservó en 15 pacientes. Con una media de seguimiento de 72,2 meses (rango de 25-181 meses) un solo paciente con un carcinoma adenoideo quístico falleció con metástasis hepática y la supervivencia libre de enfermedad fue de 94,4 % y 77,8 % a los 2 y 5 años respectivamente <sup>(7)</sup>.

La quimioterapia, ha sido utilizada en conjunto con la radioterapia, sin embargo, su beneficio no ha sido del todo demostrado.

## REFERENCIAS

1. NIC, D'amico D, Fan C, Kuo P. Tumors of the lacrimal sac: A clinic pathological Analysis of 82 Cases. *Int Ophthalmol Clin.* 1982;22(1):121-140.
2. Krishna Y, Coupland S. Lacrimal sac tumors-A review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(2):173-178.
3. Song X, Wang J, Wang S, Wang W, Wang S, Zhu, W. Clinical analysis of 90 cases of malignant lacrimal sac tumor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(7):1333-1338.
4. Montalban A, Liétin B, Louvrier C, Russier M, Kemeny JL, Mom T, et al. Malignant lacrimal sac tumors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010;127(5):165-172.
5. El-Sawy T, Frank S, Hanna E, Sniegowski Mi, Lai S, Nasser Q, et al. Multidisciplinary management of lacrimal sac/nasolacrimal duct carcinomas *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2013;29(6):454-457.
6. Skinner H, Garden A, Rosenthal D, Kian Ang K, Morrison W, Esmaeli B, et al. Outcomes of malignant tumors of the lacrimal apparatus. The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2011;117(12):2801-2810.

7. Zhang R, Qian J, Meng F, Yuan Y, Bai M Bi, Hong R. A Staged procedure in the treatment of primary lacrimal sac epithelial malignancy: A retrospective cases analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(2):187-192.
8. Purser J, Arffa R, Clark D. Sinonasal (Schneiderian) Papilloma of the lacrimal sac. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;16;32(1):121-123.
9. Mukherjee B, Patel R, Biswas J, Krishnakumar S. Transitional cell carcinoma of the lacrimal sac: A clinic-pathological case study. *J Clin Ophthalmol Res*. 2014;2:27-29.
10. Islam S, Thomas A, Eisenberg RL, Hoffman GR. Surgical management of transitional cell carcinoma of the lacrimal sac: Is it time for a new treatment algorithm? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(2):e33-e36.
11. Vickers J, Matherne R, Allison A, Wilkerson M, Tying S, Bartlett B, et al. Transitional cell neoplasm of the nasolacrimal duct associated with human papillomavirus type 11. *J Cutaneous Pathol*. 2009;37(7):793-796.
12. Nakamura Y, Mashima Y, Kameyama K, Mukai M, Oguchi Y. Detection of human papillomavirus infection in squamous tumours of the conjunctiva and lacrimal sac by immunohistochemistry, in situ hybridisation, and polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:308-313.
13. Nijhawan N, Ross MI, Diba R, Brett F, Gutstein M, Ahmadi A, et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004;20(4):291-295.
14. Kumar K, Esmali B, Ahmed S, Gogia B, Debnam JM, Ginsberg LE. Imaging features of malignant lacrimal sac and nasolacrimal duct tumors. *Am J Neuroradiol*. 2016;37:2134-2137.

## STRUMA OVARIII CON VARIANTE PAPILAR DE CARCINOMA TIROIDEO

EDUARDO REYNA-VILLASMIL, MANUEL MARÍN-SOSTRE

HOSPITAL CENTRAL "DR. URQUINAONA", MARACAIBO, VENEZUELA. HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS. ALCALÁ DE HENARES. ESPAÑA

### RESUMEN

El *struma ovarii* es un teratoma ovárico monodérmico que contiene tejido tiroideo maduro. Los cambios morfológicos del tejido tiroideo pueden llevar a la aparición de lesiones proliferativas y carcinomas tiroideos. El desarrollo de carcinoma papilar dentro del tumor es excepcionalmente raro. **OBJETIVO:** Se presenta un caso de *struma ovarii* con variante papilar de carcinoma tiroideo. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 49 años quien consultó por presentar dolor y distensión abdominal. Al examen físico se encontró tumor en fosa iliaca derecha e hipogastrio. La ecografía pélvica mostró tumor sólido en ovario derecho, multilocular con cavidades quísticas y área sólida con flujo sanguíneo interno. Las pruebas de laboratorio y marcadores tumorales estaban normales. Durante la laparotomía se observó tumoración multilobular con origen en ovario derecho adherida a trompa de Falopio, asas intestinales y útero. Se realizó resección tumoral, histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral. Los hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de *struma ovarii* con variante papilar del carcinoma papilar de ovario derecho. Luego fue sometida a tiroidectomía total, ablación con yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina oral. **CONCLUSIÓN:** El *struma ovarii* es una entidad que aparece como un tumor ovárico complejo con porciones sólidas altamente vasculares. Algunos casos pueden presentar elementos de carcinoma tiroideo, lo que modifica el manejo de estas pacientes. Los casos con variante papilar del carcinoma tiroideo deben ser diagnosticados y manejados en forma similar al carcinoma primario de tiroides.

**PALABRAS CLAVE:** Ovario, carcinoma papilar, tiroides, teratoma quístico maduro.

---

Recibido: 30/04/2020 Revisado: 12/10/2020

Aceptado para publicación: 15/12/2010

Correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.  
Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro.  
Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Tel:  
584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

---

### SUMMARY

The *struma ovarii* is a monodermal ovarian teratoma containing mature thyroid tissue. The morphological changes in the thyroid tissue can lead to proliferative lesions and thyroid carcinomas. The development of papillary carcinoma within the tumor is exceptionally rare. **OBJECTIVE:** To report a case of *struma ovarii* with a papillary variant of thyroid carcinoma is presented. **CLINICAL CASE:** A 49 year old female patient who consulted for presenting abdominal pain and bloating. The physical examination revealed a tumor in the right iliac fossa and hypogastrium. The pelvic ultrasound showed a solid tumor in the right ovary, multilocular with cystic cavities and a solid area with internal blood flow. The laboratory tests and tumor markers were normal. During laparotomy, a multilobar tumor originating from the right ovary adhered to the fallopian tube, the intestinal loops, and the uterus was observed. Tumor resection, total hysterectomy plus bilateral oophorosalingectomy were performed. The histopathological findings confirmed the diagnosis of *struma ovarii* with a papillary variant of papillary carcinoma of the right ovary. She then underwent total thyroidectomy, radioactive iodine ablation, and the suppression therapy with oral levothyroxine. **CONCLUSION:** The *struma ovarii* is an entity that appears as a complex ovarian tumor with highly vascular solid portions. Some cases may present elements of thyroid carcinoma, which modifies the management of these patients. The papillary variant cases of thyroid carcinoma should be diagnosed and managed similarly to primary thyroid carcinoma.

**KEY WORDS:** Ovary, papillary carcinoma, thyroid, mature cystic teratoma.

---

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os tumores de células germinales representan 15 % - 20 % de todos los tumores ováricos y la mayoría de ellos son teratomas quísticos maduros. El *struma ovarii* es una variante monodérmica rara del teratoma ovárico con elementos tiroideos (más del 50 % de los tejidos). Representa 1 % de todos los tumores ováricos, 3 % - 5 % de todos los tumores dermoides y solo 2 % de estos presentan tejido tiroideo de forma exclusiva. La gran mayoría son benignos (95 %) <sup>(1)</sup>.

Inicialmente, el *struma ovarii* fue descrito como un tipo de bocio ovárico y afecta más frecuentemente al ovario izquierdo por razones desconocidas <sup>(2)</sup>. En ocasiones pueden secretar hormonas tiroideas y producir síntomas de hipertiroidismo, y al igual que la glándula tiroidea, este tejido ectópico puede sufrir cambios carcinomatosos, siendo los carcinomas de tipo papilar y folicular los más frecuentes <sup>(2,3)</sup>. Debido a la baja frecuencia de aparición de estos tumores no existen guías para el diagnóstico, manejo y seguimiento de estos casos. Se presenta un caso de *struma ovarii* con variante papilar de carcinoma tiroideo.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 49 años, nuligesta, quien consultó por presentar dolor de moderada intensidad, constante, de inicio gradual y sin irradiación, en cuadrante inferior derecho, acompañado de distensión abdominal, náuseas y vómitos de aproximadamente un mes de evolución. La paciente negaba pérdida de peso, anorexia, alteraciones miccionales o evacuatorias y antecedentes médicos, oncológicos, quirúrgicos y/o familiares de importancia. Sus ciclos menstruales eran normales.

Al examen físico los signos vitales eran normales. Se observaron 2 nódulos blandos,

no dolorosos en la región anterior-derecha del cuello que medían aproximadamente 2 cm. El abdomen estaba plano, blando, depresible, y se palpaba tumor de aparente origen anexial en fosa iliaca derecha e hipogastrio ligeramente móvil. El examen ginecológico confirmó el origen anexial de la tumoración. El útero estaba separado de la lesión. No había evidencia de ascitis ni de lesiones en el fondo de saco de Douglas. A la inspección el cuello uterino estaba normal. El examen rectal confirmó los hallazgos previos. No se observaron evidencias de exoftalmos, temblor de los dedos o algún otro síntoma y/o signo de hipertiroidismo. Tampoco se encontraron alteraciones en el resto de los órganos y sistemas.

La ecografía pélvica mostró tumor sólido en ovario derecho que medía 8 cm x 5 cm x 4 cm, multilocular con líquido en cavidades quísticas irregulares y área sólida, lisa y redondeada con proyecciones papilares con flujo sanguíneo interno significativo sin evidencia de ascitis (Figura 1). La tomografía computada abdominopélvica con contraste mostró tumoración quística multilobulada, predominantemente quística, acentuación de la porción sólida y calcificaciones del ovario derecho sugestivo de teratoma ovárico. La exploración ecografía tiroidea



**Figura 1.** Imagen ecográfica que muestra tumor sólido en ovario derecho, multilocular con cavidades quísticas irregulares y área sólida, lisa y redondeada con proyecciones papilares.

mostró dimensiones tiroideas normales con el lóbulo izquierdo irregular con 3 nódulos tiroideos, hiperecogénicos y de menos de 1 cm de diámetro con dos nódulos mayores de 2 cm en su diámetro mayor.

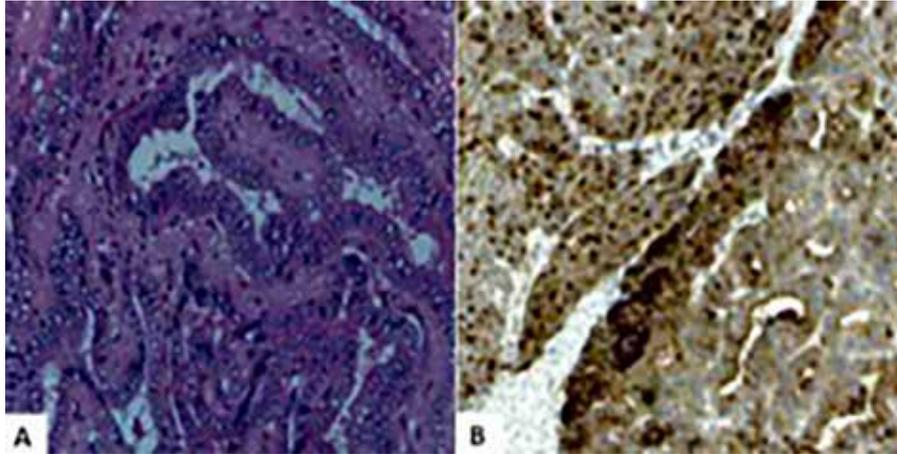
Las pruebas de hematología, funcionalismo hepático y renal, examen de orina, electrolitos y perfil de coagulación estaban dentro de límites normales. El valor de CA-125 fue de 26,9 UI/L (valor normal menor de 35 UI/L), mientras que los valores de otros marcadores tumorales (alfafetoproteína, deshidrogenasa láctica y gonadotropina coriónica) fueron negativos. Los resultados de las pruebas de función tiroidea fueron: T4 libre 126 nmol/L (valor normal de 60 - 150 nmol/L), anticuerpo antitiroideo peroxidasa < 10 UI/mL (valor normal menor de 35 UI/mL), tiroglobulina 41,1 ng/mL (valor normal menor de 40 ng/mL) y hormona tiroestimulante de 4,0 mUI/L (valor normal de 0,4 - 4,7 mUI/L). La radiografía simple de tórax no mostró alteraciones. Los hallazgos diagnósticos preoperatorios llevaron a la conclusión de posible teratoma quístico maduro de ovario, por lo que se tomó la decisión de realizar la exploración quirúrgica.

Durante la laparotomía se observó el útero estaba aparente sano con tumoración de color pardo grisácea, de apariencia multilobular, que medía 10 cm x 7 cm x 6 cm con múltiples septos con origen en ovario derecho y adherida a trompa de Falopio, asas intestinales y útero (Figura 2). Aproximadamente 250 mL de líquido ascítico amarillento fueron encontrados en la cavidad pélvica, por lo que fueron tomadas muestras para citología. La biopsia por congelación identificó que la lesión era compatible *struma ovarii* con tejido tiroideo. En vista de los hallazgos se realizó resección tumoral, histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral. Además, también fueron realizadas linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía parcial y apendicetomía.



**Figura 2.** Imagen del tumor del ovario derecho.

En el examen anatomopatológico macroscópico del tumor tenía áreas sólidas y quísticas con la cápsula intacta y algunas zonas de necrosis - hemorragia. El área quística estaba llena de material mucinoso, de color marrón y con cabellos. El área sólida era de color rosado. La evaluación histológica de las lesiones demostró que el tumor presentaba epitelio respiratorio, cartílago, tejido glial, piel y folículos tiroideos prominentes revestidos por células con ranuras nucleares superpuestas e inclusiones eosinofílicas en áreas coloidales e hiperplásicas. La actividad mitótica era variable, desde ausente o poco frecuente. También pudieron observarse pequeños focos de necrosis cercanos a las láminas de las células neoplásicas. No había evidencia de afección capsular ni invasión linfovascular. La coloración inmunohistoquímica reveló tinción positiva y difusa para pancitoqueratina, citoqueratina 7 y tiroglobulina (Figura 3). Los resultados demostraron inmunotinción a antígeno carcinoembrionario, calretinina, CD99, cromogranina A y sinaptofisina fueron negativas. Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de *struma ovarii* con variante papilar del carcinoma papilar de tiroides con cápsula intacta en teratoma



**Figura 3.** Imágenes histopatológicas del *struma ovarii*. A. Folículos tiroideos con de diferentes tamaños con material coloide con áreas hiperplásicas y arquitectura ramificada con características citológicas atípicas que incluyen superposición y agrandamiento de los núcleos, compatibles con el carcinoma papilar de tiroides (coloración hematoxilina-eosina). B. Inmunotinción positiva para tiroglobulina.

quístico maduro de ovario derecho. El examen patológico del material de histerectomía mostró signos de cervicitis crónica y endometrio en fase secretoria y las secciones de la trompa de Falopio derecha mostraron una morfología normal. El útero, anexo izquierdo, ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, epiplón y líquido ascítico estaban libres de células neoplásicas.

La función tiroidea y concentraciones de hormona tiro-estimulante, tiro-globulina y anticuerpos de tiroglobulina estaban dentro de los límites normales. Fue referida al servicio de oncología y, como parte del tratamiento, fue programada para tiroidectomía total, para permitir la vigilancia con tiroglobulina sérica, la cual fue realizada sin complicaciones. La histopatología del tejido tiroideo demostró hiperplasia nodular benigna sin evidencia de neoplasia. Posteriormente se realizó ablación con  $^{131}\text{I}$  y terapia de supresión con levotiroxina oral. Durante el seguimiento de 18 meses las concentraciones de tiroglobulina han

permanecido por debajo de 0,01 ng/mL. La evaluación corporal total con yodo radioactivo no mostró tejidos tiroideos funcionales ni metástasis en cuello, abdomen y pelvis.

## DISCUSIÓN

La mayor incidencia del *struma ovarii* es entre 20 - 40 años, similar a la del teratoma quístico maduro, pero existen informes de casos en menopáusicas y con menor frecuencia, en niñas en edad prepuberal. Existen teorías que proponen que se deben a los efectos de los cuerpos de Barr y el cariotipo 46 XX puede desempeñar algún papel en el desarrollo partenogenético de este tipo de tumores <sup>(1)</sup>. La conversión maligna del tejido tiroideo a carcinoma está asociada a la mutación BRAF, similar a la observada en el carcinoma primario de glándula tiroides <sup>(4)</sup>.

La sintomatología está caracterizada por la detección de tumoración ovárica, dolor

abdominal, ascitis (alrededor de un tercio de los casos), alteraciones menstruales y, ocasionalmente, síndrome de Meigs<sup>(1)</sup>. Menos del 5 % de los casos presentan evidencia clínica de hipertiroidismo. Los hallazgos de imágenes son inespecíficos. La evaluación por ecografía y tomografía computada muestran tumor complejo, superficie multilobulada con múltiples áreas sólidas-quísticas. Su diámetro puede variar entre 3 cm - 10 cm<sup>(5)</sup>. Las características en las imágenes de resonancia magnética incluyen múltiples áreas intra-quísticas con baja intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2 e intensidad de señal intermedia en imágenes T1, hallazgos que podrían indicar la presencia de tejido tiroideo. Un hallazgo común en la ecografía Doppler es el hallazgo de flujo sanguíneo en el centro del tumor, probablemente relacionado al tejido tiroideo altamente vascularizado comparado con otros tejidos avasculares presentes en los teratomas comunes. La gammagrafía con <sup>131</sup>I es útil para en el diagnóstico de tejido tiroideo hiperfuncionante e intratumoral al demostrar mayor absorción del radionucleido<sup>(6)</sup>.

Cuando las pacientes no presentan signos clínicos o evidencia de laboratorio de hipertiroidismo, el diagnóstico diferencial incluye teratoma quístico maduro sin tejido adiposo, cistoadenoma o cistoadenocarcinoma, endometriosis, absceso tubo-ovárico y tumor metastásico. El carcinoma de tiroides metastatizado hacia el ovario también puede confundirse con estos casos<sup>(7)</sup>.

Es probable que el hipertiroidismo observado en los casos de *struma ovarii* parezca estar mediado por mecanismos diferentes del hipertiroidismo clásico. En la mayoría de los casos, el tejido tiroideo intratumoral produce cantidades insignificantes de hormona tiroidea. Sin embargo, en una pequeña cantidad de casos, el tumor puede estar activo de forma autónoma e independiente y produce cantidades excesivas de diferentes hormonas tiroideas. Existen teorías

que proponen que el tejido tiroideo ovárico es estimulado por el anticuerpo contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides, suprimiendo la actividad de la glándula tiroides normal y llevando al desarrollo de tirotoxicosis<sup>(8)</sup>.

La histopatología de *struma ovarii* consiste en evidencia de tejidos con folículos tiroideos llenos de coloide eosinofílico asociado a teratoma quístico maduro de ovario. En algunas raras ocasiones, se pueden observar cambios degenerativos como calcificación, fibrosis o hemosiderofagos. El tipo papilar es el carcinoma tiroideo más común presente en el *struma ovarii*. El tipo folicular es el segundo más común y varía en grado de diferenciación. Sin embargo, a menudo no están asociados con comportamientos clínicos malignos y la mayoría de los casos de carcinoma de tejido tiroideo no tienen un curso agresivo<sup>(1)</sup>. El tejido tiroideo ectópico puede mostrar cambios compatibles con hiperactividad, hipoactividad o apariencia de nódulo adenomatoso o bocio nodular.

Aún no existen criterios uniformes para establecer la malignidad en estos casos y la mayoría de los autores utilizan criterios diagnósticos del carcinoma de la glándula tiroides. La tendencia actual es que este tejido ectópico debe cumplir los mismos criterios utilizados para el carcinoma de tiroides como la presencia de núcleos superpuestos. Las ranuras nucleares son aceptadas como el criterio crucial para establecer la presencia de carcinoma tiroideo de tipo papilar. Para excluir la posibilidad de metástasis de carcinoma primario de tiroides al ovario, es necesario determinar la ausencia de tumor primario en la glándula<sup>(8)</sup>. Las tinciones inmunohistoquímicas para tiroglobulina y cromogranina son fundamentales para el diagnóstico diferencial de los tumores carcinoides y de células de la granulosa. El análisis molecular ha revelado mutaciones activadoras de BRAF, NRAS, KRAS, RET/PTC y NTRK1 en aproximadamente 70 % de todos

los carcinomas de tiroides de tipo papilar <sup>(9)</sup>.

Debido a su baja frecuencia, actualmente no existe una terapia universal para los casos de *struma ovarii* <sup>(10)</sup>. Esto se debe a que ha sido imposible realizar estudios controlados aleatorios que comparen las modalidades de tratamiento. Debido a que el 95 % de los casos son benignos y, generalmente, ocurren en premenopáusicas, el diagnóstico preoperatorio es fundamental para evitar intervenciones innecesarias <sup>(11)</sup>. Por lo tanto, el tratamiento y seguimiento de estas pacientes deberían ser similares a los casos de carcinoma primario de tiroides, por lo que es recomendable el tratamiento quirúrgico con reducción de las posibles metástasis, seguida por ablación con yodo radioactivo. El tratamiento quirúrgico abarca desde histerectomía abdominal total, más ooforosalingectomía bilateral con omentectomía, hasta cirugía conservadora, que implica ooforectomía unilateral o cistectomía, con el objetivo de preservar la fertilidad. Los informes disponibles no muestran beneficios de la quimio-radioterapia en estos casos <sup>(12)</sup>. El escaneo con yodo, supresión tiroidea y monitorización de las concentraciones de tiroglobulina para la detección de recurrencia son más sensibles en pacientes en que se realiza la tiroidectomía total. Además, facilita el seguimiento y excluye la posibilidad de cáncer primario de tiroides <sup>(13)</sup>.

Al igual que el carcinoma primario de glándula tiroides, el carcinoma tiroideo papilar que surge del *struma ovarii* tiene buen pronóstico con tasas de supervivencia a los 5 y 25 años de 92 % y 79 %, respectivamente. El tiempo promedio de primera recurrencia es aproximadamente de 4 años y puede ocurrir hasta 26 años después de la enfermedad primaria <sup>(14)</sup>. El seguimiento de estas pacientes incluye determinación de las concentraciones de tiroglobulina y pruebas con yodo radioactivo, similar a los procedimientos utilizados en los casos de carcinoma tiroideo. La enfermedad metastásica aparece en 5 % - 23 % de los casos. Los factores predictores

del curso clínico agresivo son: tamaño tumoral superior a 10 cm, más del 80 % de los tejidos estructural sustituido por tejido neoplásico, histología extensa característica del carcinoma papilar como necrosis, más de 5 mitosis por 10 campos de alta potencia y marcada atipia celular <sup>(8)</sup>. El tumor puede propagarse por linfáticos regionales a ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos y llegar directamente a epiplón, cavidad peritoneal y ovario contralateral. También puede diseminarse por vía hematogena a hígado, pulmón, cerebro, hueso, vértebra y el ovario contralateral <sup>(10)</sup>. Las metástasis óseas ocurren en 26 % de las pacientes con carcinoma tipo folicular a pulmón, hígado y sistema nervioso central y solo en 4 % de los casos con tipo papilar que afecta principalmente cavidad abdominal, ganglios linfáticos y, ocasionalmente, hígado. El yodo radioactivo es el tratamiento de primera elección para la enfermedad recurrente <sup>(15)</sup>.

El *struma ovarii* es una entidad rara que aparece como un tumor ovárico complejo con porciones sólidas altamente vasculares. Algunos casos pueden presentar elementos de carcinoma tiroideo, lo que modifica significativamente el manejo de estos casos. Los casos con variante papilar del carcinoma tiroideo presente deben ser diagnosticados y manejados de acuerdo a las recomendaciones actuales para los casos de carcinoma primario de tiroides.

## REFERENCIAS

1. Lebreton C, Al Ghuzlan A, Floquet A, Kind M, Leboulleux S, Godbert Y. Thyroid carcinoma on struma ovarii: Diagnosis and treatment. *Bull Cancer*. 2018;105(3):281-289.
2. A, Ślusarczyk R, Gąsior-Perczak D, Kowalik A, Koczyński J, Kowalska A. Papillary thyroid cancer in a struma ovarii in a 17-year-old nulliparous patient: A case report. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(1):45.
3. Gobitti C, Sindoni A, Bampo C, Baresic T, Giorda G, Alessandrini L, et al. Malignant struma ovarii harboring a unique NRAS mutation: Case report

- and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2017;16(3):322-327.
4. Steinman RA, De Castro IO, Shrayyef M, Chengazi V, Giampoli E, Van Der Sloot P, et al. Two cases of malignant struma ovarii with metastasis to pelvic bone. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(2):139-144.
  5. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol*. 2009;72(3):454-463.
  6. Savelli L, Testa AC, Timmerman D, Paladini D, Ljungberg O, Valentin L. Imaging of gynecological disease (4): Clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):210-219.
  7. Ikeuchi T, Koyama T, Tamai K, Fujimoto K, Mikami Y, Konishi I, et al. CT and MR features of struma ovarii. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):904-910.
  8. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of struma ovarii: A report of 96 cases. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):342-348.
  9. Roth LM, Miller AW 3rd, Talerman A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: A report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(4):496-506.
  10. González Aguilera B, Guerrero Vázquez R, Gros Herguido N, Sánchez Gallego F, Navarro González E. The lack of consensus in management of malignant struma ovarii. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):258-329.
  11. Euscher ED. Germ cell tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):621-649.
  12. Tan A, Stewart CJ, Garrett KL, Rye M, Cohen PA. Novel BRAF and KRAS mutations in papillary thyroid carcinoma arising in struma ovarii. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):296-301.
  13. Brandone N, Okhremchuk I, Rojat-Habib MC, Blanc AL, Essamet W, Agostini A, et al. An ovarian tumor can hide another one. *Ann Pathol*. 2017;37(6):479-483.
  14. Middelbeek RJW, O'Neill BT, Nishino M, Pallotta JA. Concurrent intra-thyroidal thyroid cancer and thyroid cancer in struma ovarii: A case report and literature review. *J Endocr Soc*. 2017;1(5):396-400.
  15. Zhang X, Axiotis C. Thyroid-type carcinoma of struma ovarii. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(5):786-791.

# LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (MICOSIS FUNGOIDE) RADIOTERAPIA CUTÁNEA TOTAL CON ELECTRONES. EXPERIENCIA DE 20 AÑOS

ROSARIO REYES, NELSON URDANETA L, VANESSA RAMÍREZ, LAURA AGUIRRE, CARLOS HERNÁNDEZ, GLORIBEL BOLÍVAR ANDRÉS VERA G, JESÚS DÁVILA P, SARA OTT, LAURA RUAN, ELIZABETH BALL

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD (CMDLT), UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA (IMLF), FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET” 2020

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Reportar nuestra experiencia de 20 años en tratamiento con irradiación cutánea total con electrones pacientes con linfoma cutáneo de células T. **MÉTODO:** 53 pacientes durante 2000-2020; 47/irradiación cutánea total técnica ángulo fijo dual, con electrones 4 MEV, dosis total 36 Gy/9 semanas, 6/ radioterapia superficial localizada. 19 tratamiento radiante inicial, 28 referidos después de recaída posterior a otras terapéuticas. **RESULTADOS:** Estadio IB (50 %) IIB (26,5 %). 60,4 % estadios precoces (IA y IIA) 39,6 % estadios avanzados (IIB, IIIA y IIIB). Mediana seguimiento 45,2 meses, promedio 67,3 meses, rango 0,47-236,5. Respuesta completa 57,4 % parcial 42,5 %, respuesta global 100 % después de irradiación con electrones. Radioterapia superficial: 5 respuestas completa 1 parcial. 47 tratados con electrones, supervivencia global 5 años 74,4 % 24,7 %, 10 años libre de progresión 69,4 % 21,5 %, respectivamente. No diferencia significativa en la global entre grupo de irradiación con electrones como tratamiento inicial y quienes recibieron otros tratamientos, diferencia estadísticamente significativa limítrofe en supervivencia libre de progresión 36 % vs. 19 % (P=0,05). 6 pacientes con radioterapia total superficial, 2 estadio IA y IB, respectivamente. Complicaciones agudas cutáneas grado I 58,5 % grado II 33,9 %, grado III 5,6 %. Conjuntivitis 28 %. Toxicidad cutánea crónica: alopecia, xerosis, telangiectasias. 2 pacientes/ carcinomas basocelulares **CONCLUSIONES:** Irradiación total con electrones es tratamiento tópico efectivo, en estadios precoces puede ser curativo, estadios avanzados importante en manejo de enfermedad cutánea conjunto con otras terapéuticas tóxicas o sistémicas.

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia, linfomas cutáneos, micosis fungoides, irradiación cutánea total.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To report our 20-year experience in treatment with total skin irradiation with electrons patients with skin cell lymphoma T. **METHOD:** 53 patients during 2000-2020; 47/ total skin irradiation dual fixed angle technique, with electrons 4 MEV, total dose 36 Gy in 9 weeks, 6 localized superficial radiation therapy. 19 initial radiant treatments, 28 referrals relapse after other therapeutics. **RESULTS:** IB stage (50 %) IIB (26.5 %). 60.4 % early stages (IA and IIA) 39.6 % advanced stage (IIB, IIIA and IIIB). Median follow-up 45.2 months, the average 67.3 months, range 0.47-236.5. The complete response was 57.4 % partial in 42.5 %, overall response 100 % after the irradiation with electrons. Surface radiation therapy: 5 complete response 1 partial. 47 treated with electrons, overall survival 5 years 74.4 % 24.7 %, 10 years progression free 69.4 % 21.5 %, respectively. No significant difference in overall radiation group with electrons as initial treatment and those receiving other treatments, statistically significant difference limiting progression-free survival 36 % vs. 19% (P=0.05). 6 patients with total surface radiation therapy, 2 stage IA and IB, respectively. Acute skin complications grade I 58.5 % grade II 33.9 %, grade III 5.6 %. Conjunctivitis in 28 %. The chronic skin toxicity: alopecia, xerosis, telangiectasias. 2 patients with basocellular carcinomas. **CONCLUSIONS:** Total irradiation with electrons is effective topical treatment, in early stages can be curative, advanced stages important in managing joint skin disease with other topical or systemic therapeutics.

**KEY WORDS:** Radiotherapy, cutaneous lymphoma, mycosis fungoid, total skin electron beam therapy.

Recibido: 15/07/2020 Revisado:14/08/2020

Acceptado para publicación:08/11/2020

Correspondencia: Rosario Reyes R Av. Intercomunal la Trinidad-el Hatillo. Centro Médico Docente La Trinidad.

Tel:0414-7947529 E-mail: rreyes@radioterapia.com.ve

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

## INTRODUCCIÓN

**L**os linfomas cutáneos ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin extra-nodales, después de los del tracto gastrointestinal y los linfomas de cabeza y cuello, siendo alrededor de 80 % de los casos, linfomas de células T. La micosis fungoide (MF) y sus variantes representan la forma más común de linfomas cutáneos de células T (LCCT), alrededor del 50 % de esta variedad de linfomas primarios de la piel. La enfermedad fue descrita inicialmente por Albert en Francia en 1806. Se considera que la célula neoplásica de la enfermedad se deriva de las células T de memoria CD4+ con tropismo cutáneo. En su etiopatogenia se han considerado una serie de factores como: exposición a productos químicos y pesticidas, factores genéticos, ocupacionales y virales, pero los datos epidemiológicos no sustentan estas hipótesis como causas potenciales de la MF <sup>(1-4)</sup>.

La tasa de incidencia ajustada por edad para los EE.UU fue 0,55 por 100 000 persona-años para la MF y de 0,01 para el síndrome de Sézary, predomina en el sexo masculino, con una relación M-H de 1,57 y es más frecuente en los afroamericanos, representando alrededor de 4 % de todos los linfomas no Hodgkin <sup>(4,5)</sup>.

En nuestro país de acuerdo con el registro central de cáncer del programa de oncología del MPPS, durante el período 2005 - 2014, se recopiló un total de 2 691 casos de linfomas no Hodgkin (LNH) (2,8 % de todos los casos de cáncer). De ellos los linfomas cutáneos sumaron un total de 82 casos, de los cuales 31 fueron clasificados como MF y 51 como linfomas cutáneos primarios. Las MF representaron el 1,7 % de los casos de LNH. Probablemente hay un sub-registro, porque del total de estos linfomas, el 37,6 % corresponde a LNH SAI (sin otra especificación) <sup>(6)</sup>.

Aunque esta entidad es considerada como

de curso clínico indolente, su historia natural es compleja, y de difícil manejo terapéutico, especialmente en las etapas de enfermedad avanzada cutánea. A nivel de la piel, las lesiones pueden ir desde una erupción macular eritematosa con descamación en la fase pre-micótica, y luego máculas, placas, tumores, eritema confluyente o eritrodermia, que ocasionan una morbilidad significativa, especialmente cuando afectan una gran superficie cutánea. En estadios más avanzados también puede aparecer afectación ganglionar, visceral y de la sangre periférica la cual es la variante leucémica de la enfermedad, acompañada de eritrodermia (Síndrome de Sézary). <sup>(1,4)</sup>.

En el manejo de la MF se han empleado una gran variedad de modalidades de tratamiento, tópicos y sistémicas, pudiendo obtenerse respuestas favorables, sin embargo, con frecuencia la enfermedad tiende a recurrir y progresar con el paso del tiempo. El problema más complejo es el manejo de la afectación cutánea.

La MF se caracteriza por una alta radiosensibilidad. La radioterapia (RT) fue utilizada por primera vez en 1902 por Scholtz en Alemania <sup>(7)</sup>, es una de las modalidades de tratamiento tópico, más efectiva, y puede utilizarse con campos localizados, RT superficial limitada (RTSL), en pacientes con estadio IA con lesiones únicas o con dos o tres lesiones contiguas; o en la mayoría de los casos con irradiación cutánea total con electrones (ICTE) en etapas más avanzadas de la enfermedad <sup>(1)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia de 20 años en el tratamiento con ICTE en pacientes con LCCT (MF) por medio de un análisis de los datos clínicos y los resultados terapéuticos. Además, se hará una revisión de la literatura más relevante sobre este tópico. Es importante resaltar que este trabajo es el primer reporte presentado en Venezuela, en relación al uso de esta técnica de RT en esta afección.

## MÉTODO

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con LCCT (MF) tratados con RT, irradiación cutánea total con electrones (ICTE) durante el período 2000-2020, en la unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y en el Servicio de Radioterapia Dr. Enrique M. Gutiérrez del Centro Médico Docente La Trinidad.

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, análisis de los aspectos clínicos, descripción y evaluación de la técnica de tratamiento, tasas de respuesta, duración de la misma, supervivencia actuarial y complicaciones del tratamiento radiante.

Los datos obtenidos de las 96 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron 43 pacientes por no haber recibido tratamiento radiante o no finalizar el mismo. En el presente trabajo se reportan los resultados de 53 pacientes tratados con RT, 47 fueron tratados con ICTE y 6 con RTSL. De los pacientes tratados con ICTE, 19 recibieron tratamiento radiante como modalidad inicial y 28 fueron referidos después de recaída posterior a tratamiento tópico con otros agentes como: mostaza nitrogenada (MN) y Psoralen y luz ultravioleta A (PUVA) o después de terapias sistémicas con bexaroteno, interferón o quimioterapia con agente único como metotrexato o ciclofosfamida o con varias drogas. En 2 pacientes se administró un segundo curso de ICTE después de recaída a la RT cutánea total con electrones. En relación a los 6 pacientes sometidos a RTSL en 2 se administró tratamiento tópico previo con MN y PUVA, respectivamente. Ningún paciente recibió otro tratamiento concomitante durante la RT. Posteriormente al tratamiento radiante en 24 pacientes se administró otra modalidad terapéutica por recaída o persistencia de la enfermedad con tratamiento tópico con MN

en 2 y PUVA en 1 paciente, en el resto se empleó tratamiento sistémico con metotrexato, bexaroteno o quimioterapia múltiple.

Para caracterizar a la población se utilizaron datos como: media, mediana y desviación estándar. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier, a fin de obtener curvas de supervivencia global actuarial (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), el método para comparación de las curvas fue el *long rank test* <sup>(8)</sup>. Para el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de RT; y con los pacientes que no habían acudido a la consulta de RT, se realizó contacto directo con los médicos referentes y otros médicos tratantes, con los pacientes y/o familiares, por vía telefónica o personalmente.

En relación con la ICTE, hemos utilizado la técnica de ángulo fijo dual, empleando dos haces de electrones en forma secuencial a lo largo del plano vertical del paciente, como ha sido descrito previamente <sup>(1,9)</sup>. La energía del haz de electrones es de 4 MEV. Se utilizan 6 campos de tratamiento para tratar toda la superficie cutánea, el tratamiento es administrado diariamente 4 días por semana, 1 Gy por día hasta una dosis total de 36 Gy, en 9 semanas. El tratamiento semanal se divide en 2 ciclos, el primer día se tratan los campos anteriores, oblicuo posterior izquierdo y oblicuo posterior derecho, y en el segundo día del ciclo los campos posteriores, oblicuo anterior izquierdo y oblicuo anterior derecho. De esta manera los pacientes reciben 2 Gy a toda la piel en cada ciclo, hasta alcanzar la dosis total de 36 Gy. La planta de los pies, el periné, y las áreas de pliegues pronunciados en tórax y abdomen reciben dosis suplementarias de 20 Gy (1 Gy por día), y el cuero cabelludo 6 Gy (2 Gy por día), respectivamente (Figura 1).



**Figura 1.** Técnica de ICTE. Se pueden observar 4 de las 6 posiciones utilizadas para la irradiación corporal total.

## RESULTADOS

Las características de la población de 53 pacientes, la edad promedio fue de 53,7 años con un rango de 27 - 87 años. En la distribución por sexo fue prácticamente similar, 27 pacientes (50,9 %) pertenecían al sexo masculino y 26 (49,1 %) al femenino. En relación a la presentación clínica las lesiones más frecuentemente observadas fueron las placas (50,9 %), seguido de tumores (24,5 %), la eritrodermia se presentó solo en 12 % de los pacientes.

El diagnóstico histopatológico se hizo en base al reporte de anatomía patológica enviado por el médico referente, no se realizó de rutina revisión del material de biopsia. De los 53 pacientes en 9 (17 %) se reportó enfermedad foliculotrópica y en 29 (54,7 %) se realizó estudio de inmunohistoquímica.

Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico con un examen físico detallado para determinar la extensión de la enfermedad cutánea y presencia de adenomegalias palpables.

Se realizó tomografía computarizada en 41



**Figura 2.** Posición del equipo para irradiación del ángulo superior utilizando la técnica de ángulo fijo dual.

pacientes (77,4 %) como estudio de extensión al momento del diagnóstico. En 45 de los 53 pacientes se realizó estudio de sangre periférica para determinación de células de Sézary, en 8 (17,7 %) de ellos resultaron positivas y en 37 (82,2 %) negativas. En 2 individuos se practicó examen de líquido cefalorraquídeo el cual fue negativo. En 11 (20,7 %) biopsia de médula ósea que fue reportada como negativa.

Se dividieron los pacientes siguiendo la clasificación por estadios TNMB, de la MF y el SS revisada por la *ISCL/EORTC* <sup>(10)</sup>. Aproximadamente 50 % fueron clasificados como estadio IB y 26,5 % IIB (Cuadro 1).

Además, de acuerdo al pronóstico se dividieron los pacientes en dos grupos: estadios precoces IA y IIA 32 pacientes (60,4 %) y estadios avanzados IIB, IIIA y IIIB, 21 pacientes (39,6 %). En cada una de estas dos últimas categorías se trató de clasificar los casos en relación a los factores de riesgo establecidos por el índice pronóstico internacional de los linfomas cutáneos (CLIPi), para la MF y el síndrome de Sézary (SS) (Cuadro 2).

En relación con la RT, de los 47 pacientes tratados con ICTE con la técnica anteriormente descrita, en 9 de ellos se administró una dosis adicional a las lesiones voluminosas tumorales. En 2 pacientes se utilizó un segundo curso de

**Cuadro 1.** Clasificación por estadios

Estadio (AJCC 2017)	Nº (%)
IA	2 (4,1)
T1BN0M0B0	1
T1BN0M0BX	1
IB	26 (49,1)
T2AN0M0B0	4
T2BN0M0B0	14
T2BN0M0B1	4
T2BN0M0BX	4
IIA	4 (8,2)
T2AN1M0B0	1
T2AN1M0B1	1
T2BN1M0B0	1
T2BN1M0B1	1
IIB	13 (26,5)
T3N0M0B0	6
T3N0M0B1	1
T3N0M0BX	1
T3N1M0B0	3
T3N1M0BX	2
IIIA	7 (13,2)
T4N0M0B0	5
T4N1M0B0	2
IIIB	1 (2,4)
T4N1M0B1	1

**Cuadro 2.** Índice pronóstico internacional de los linfomas cutáneos

Estadios	(CLIPi)	No de pacientes (%)
Precoces		32 (60,4)
Grupos de riesgo		
I*		10 (31,3)
II		13 (40,6)
III		9 (28,1)
Estadios		
Avanzados		21 (39,6)
Grupos de riesgo		
I		19 (90,5)
II		2 (9,5)
III		-

\* Difícil de establecer con certeza el grupo de riesgo pues el único factor que lo podría modificar es conocer si la enfermedad es foliculotrópica.

ICTE después de recaída a la RT cutánea total con electrones con un intervalo de 32 y 41 meses respectivamente, entre ambos tratamientos.

De los 47 pacientes sometidos a ICTE, 19 recibieron tratamiento radiante como modalidad inicial y 28 fueron referidos después de recaída posterior a tratamiento tópico con otros agentes como: mostaza nitrogenada (MN) y PUVA o después de terapias sistémicas con bexaroteno, interferón o quimioterapia con agente único como metotrexato o ciclofosfamida o con varias drogas. En los 6 pacientes sometidos a RTSL en 2 se administró tratamiento tópico previo con MN y PUVA, respectivamente. Ningún paciente recibió otro tratamiento concomitante durante la RT. Posteriormente al tratamiento radiante en 24 pacientes se administró otra modalidad terapéutica por recaída o persistencia de la enfermedad con tratamiento tópico con MN en 2 y PUVA en 1 paciente, en el resto se



**Figura 3.** ICTE.

empleó tratamiento sistémico con metotrexato, bexaroteno o quimioterapia múltiple.

La mediana de seguimiento fue de 45,2 meses, promedio 67,3 meses, con un rango de 0,47-236,5 meses. Del total de 53 pacientes, 18 (33,9 %) están perdidos de control, a pesar de intentar contactarlos por vía telefónica o a través de los médicos referentes.

La respuesta clínica a la RT se determinó en base al examen físico practicado al finalizar el tratamiento y en los controles sucesivos. (Figura 3, 4, 5 y 6). En los pacientes sometidos a ICTE se observó respuesta completa (RC) en 27 individuos (57,4 %) y respuesta parcial (RP) en 20 (42,5%), para una respuesta global (RG) del 100 %. Aquellos sometidos a RTSL 5 obtuvieron RC y 1 RP.



**Figura 4.** Después de la RT.

**Figura 3 y 4.** Paciente masculino de 39 años con LCCT (MF) T2bN0M0B0 (IB). Lesiones en tórax, abdomen y extremidades. No recibió tratamiento previo. ICTE dosis 36 Gy en 9 semanas. Presentó RC pero 1 año más tarde recaída en piel, se trata con interferón por 1 año. Actualmente sin evidencia de enfermedad 8 años después del tratamiento.

Al analizar la supervivencia de acuerdo a la extensión de la enfermedad, se encontró que en el grupo de pacientes con estadios precoces (estadios IA-IIA) 19 de 32 (59,37 %) se encuentran vivos sin enfermedad (VSE) 13 de

ellos con seguimientos superiores a 60 meses y sólo 4 (12,5 %) han muerto por la enfermedad. Por el contrario, en los estadios avanzados solo 4 de 21 (19 %) pacientes se encuentran VSE y 7 de 21 (33,3 %) fallecieron por la enfermedad (Cuadro 3).



**Figura 5.** Imágenes antes de la RTSL



**Figura 6.** Imágenes actuales 2 años después de la RT.

**Figura 5 y 6.** Paciente masculino de 59 años con LCCT (MF) T3N1M0B0 (IIB). Lesiones tumorales en extremidades inferiores. Recibió tratamiento previo con PUVA. RTSL dosis de 46 Gy fracciones diarias de 2 Gy, se emplearon fotones 6 MV y dosis adicional con electrones. Presentó RC pero 1 año más tarde recaída en rodilla izquierda recibió CHOP (5 ciclos). Actualmente sin evidencia de enfermedad 2 años después del tratamiento.

**Cuadro 3.**

Tiempo de seguimiento (meses)	VSE	VCE	MCE	MSE	Total
Estadios precoces					
[0 - 6)	2	4	0	1	7
[6 - 12)	0	0	1	0	1
[12-24)	1	1	0	0	2
[24-48)	1	0	3	0	4
[48-60)	2	0	0	0	2
>60	13	2	0	1	16
Total	19	7	4	2	32
Estadios avanzados					
[0 - 6)	0	3	0	1	4
[6 - 12)	0	0	1	0	1
[12-24)	1	1	0	0	2
[24-48)	1	1	4	0	6
[48-60)	0	3	0	0	3
>60	2	1	2	0	5
Total	4	9	7	1	21

VSE: vivo sin enfermedad.  
VCE: vivo con enfermedad.

MCE: murió con enfermedad.  
MSE: murió sin enfermedad.

La SG y la SLP se representan en la Figura 6, para la totalidad de los casos (53 pacientes) la SG fue de 76,5 % a los 5 años y 72,2 % a los 10 años y la SLP fue 27,6 % y 24,9 %, respectivamente. Al dividir los pacientes de acuerdo a la extensión de la enfermedad se observó que en aquellos con estadios precoces la SG fue de 82,7 % a los 5 años y 66,6 % y 49,9 %, respectivamente en los estadios avanzados. ( $P=0,04$ ) (Figura 7).

Al clasificar los pacientes en los 3 grupos de riesgo de acuerdo al índice pronóstico

internacional (CLIPi) se observó que en los estadios tempranos la SG fue de 100 % a los 5 y 10 años en el grupo de riesgo bajo, 89,9 % en riesgo intermedio y 45,7 % en aquellos de riesgo alto ( $P=0,027$ ) (Figura 8). En los estadios avanzados sólo se pudieron establecer 2 grupos de riesgo, siendo la SG a los 5 años 68,4 % y 45,6 % a los 10 años para el riesgo bajo, en el grupo de riesgo intermedio sólo se incluyeron 2 pacientes (Figura 9).

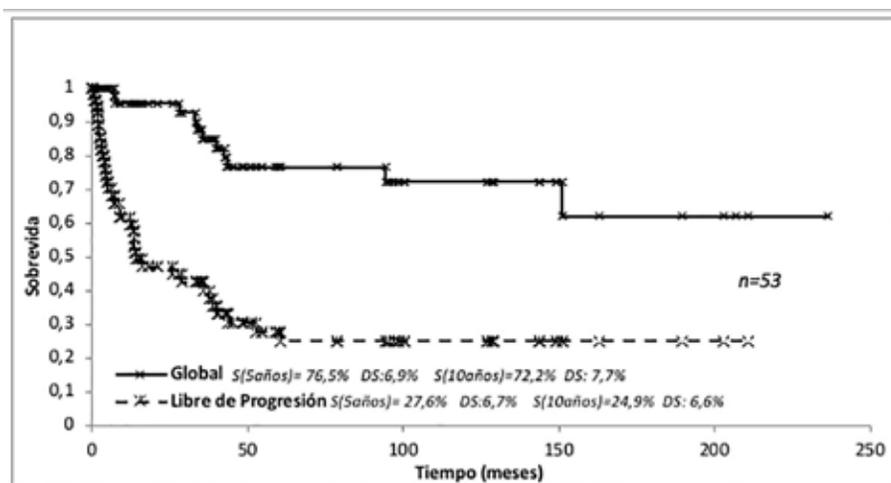


Figura 7. SG MF clasificados por estadio tratados con RT.

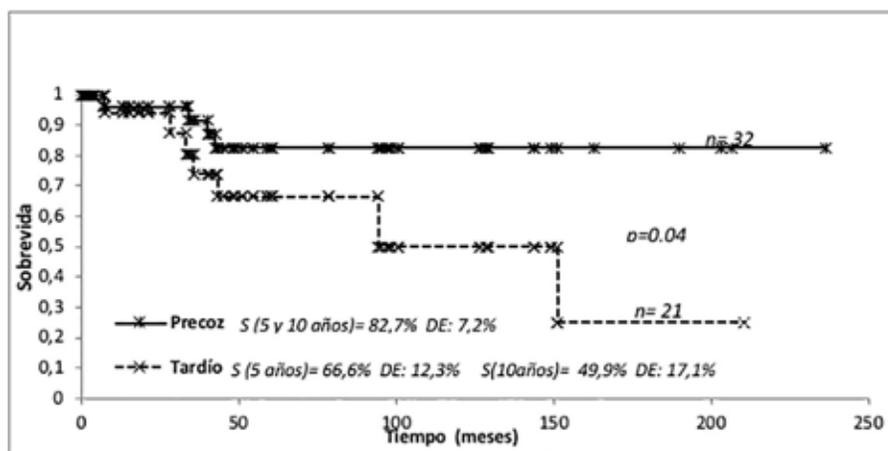


Figura 8. SG MF estadio precoz clasificada por grupos de riesgo tratados con RT.

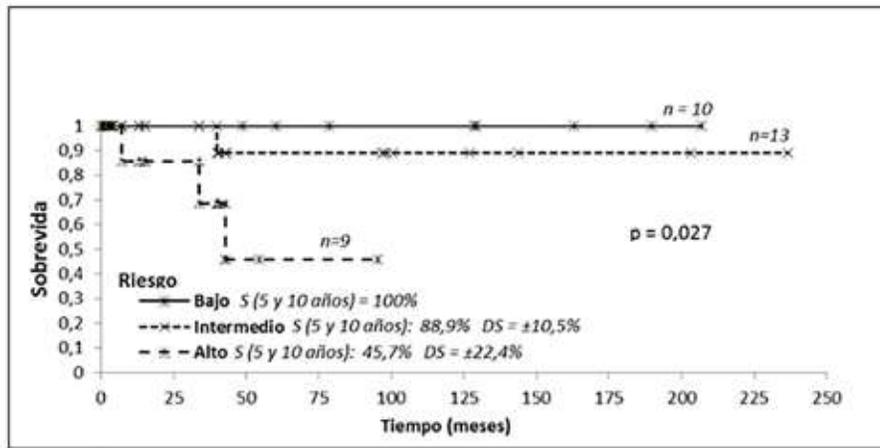


Figura 9. SG MF estadio tardío clasificada por grupos de riesgo tratados con RT.

En cuanto a la SLP en relación a los grupos de riesgo antes mencionados, en los estadios precoces en riesgo bajo fue de 38 % a los 5 y 10 años, 52,1 % en riesgo intermedio, y de 18,4 % a los 3 años en aquellos de riesgo alto (P=0,06) (Figura 10). En los estadios avanzados solo fue posible determinar la curva de SLP para los 19

pacientes del grupo de riesgo bajo la cual fue de 5,9 % a los 5 y 10 años. Solo 2 pacientes pertenecían al grupo de riesgo intermedio y ambos murieron con enfermedad a los 7,4 y 151 meses, respectivamente y no se identificaron pacientes en el grupo de riesgo alto (Figura 11).

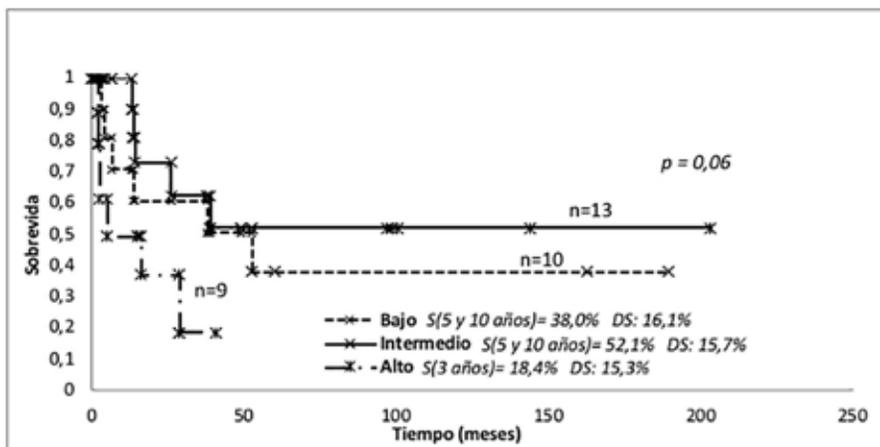
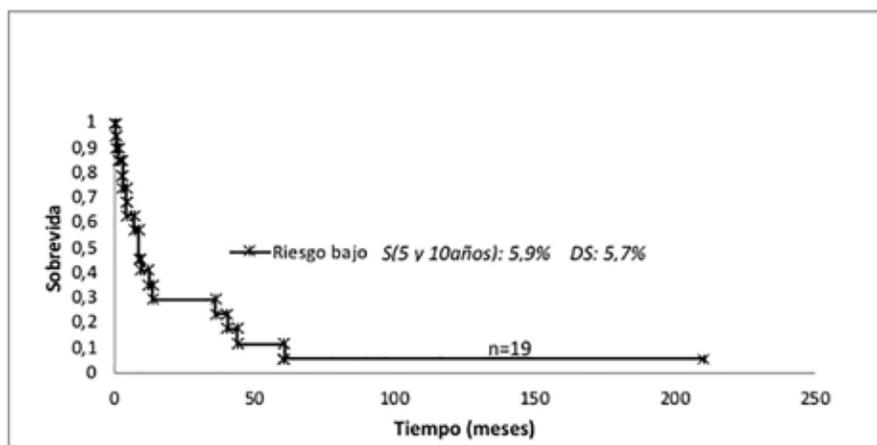


Figura 10. MF estadio precoz clasificada por grupos de riesgo tratados con RT.



**Figura 11.** SLP MF estadio tardío clasificada por grupos de riesgo tratados con RT.

La RTSL fue utilizada en 6 pacientes, 2 de ellos estadio IA y IB, respectivamente y los 4 restantes estadio IIB. Los dos pacientes con estadios precoces obtuvieron RC de la enfermedad después de la RT, uno de ellos, estadio IA está vivo sin enfermedad a los 8 años después del tratamiento y el otro murió sin evidencia de enfermedad por enfermedad cardiovascular. De los 4 pacientes con estadios avanzados 3 se encuentran vivos sin enfermedad, 2 de ellos con seguimientos mayores de 10 años y 15 años respectivamente, 2 de estos pacientes recibieron metotrexato posterior a la RTSL; el otro paciente estaba vivo con evidencia de enfermedad pero perdido de control.

Al analizar los 47 pacientes tratados con ICTE, se encontró que la SG a los 5 años fue de 74,4 % y 24,7% a los 10 años, siendo la SLP de 69,4 % y de 21,5 % a los 5 y 10 años, respectivamente (Figura 12). Al dividir los pacientes de acuerdo al estadio se encontró que la SG en los 30 pacientes con estadios precoces fue de 81,9 % a los 5 y 10 años vs. 60,9 % a los 5 años y 30,4 % a los 10

años en los 17 restantes con estadios avanzados ( $P=0,016$ ); siendo la SLP 35 % vs. 6,8 % a los 5 y 10 años respectivamente ( $P=0,011$ ).

Si se comparan los 19 pacientes sometidos a ICTE como tratamiento inicial con aquellos que recibieron irradiación cutánea total después de haber sido sometidos a otra modalidad terapéutica se observó que la SG a los 5 años fue de 85,1 % y 67,7 %, respectivamente, diferencia no significativa ( $P=0,25$ ), sin embargo, la SLP a los 5 años fue de 36 % y 19 % diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,05$ ).

En relación a las complicaciones agudas las más frecuentes fueron a nivel cutáneo siendo grado I el 58,5 % y grado II 33,9 % sólo se observó toxicidad aguda grado III en el 5,6 % de los pacientes. Se presentó conjuntivitis en el 28 % de los pacientes. Las complicaciones crónicas más frecuentemente observada fue atrofia de la piel, alopecia, xerosis y en algunos pacientes telangiectasias, de acuerdo a los datos registrados en las historias fueron clasificadas como grado I en el 64 % de los pacientes.

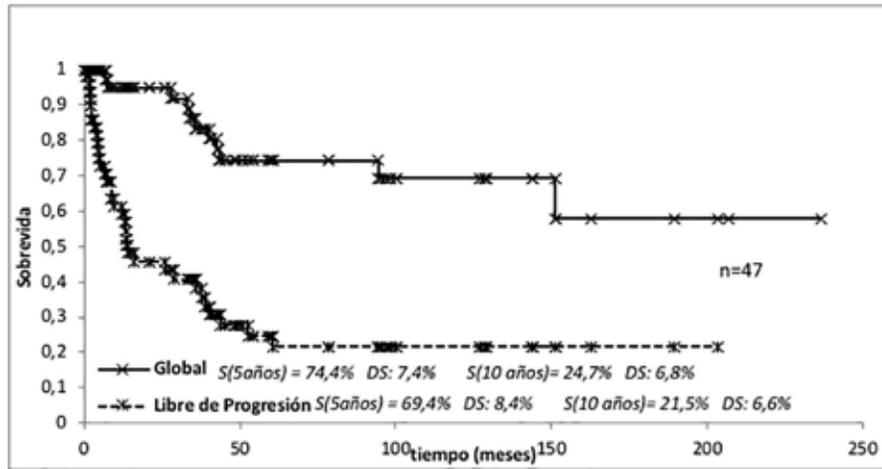


Figura 12. SG y LP MF tratados con técnica de ICTE.

Cuadro 4. Complicaciones agudas y crónicas.

Agudas (grados)	n (%)
Piel	
I	31 (58,5)
II	18 (33,9)
III	3 (5,6)
Ne	1 (1,9)
Conjuntivitis	
0	37 (69,8)
I	15 (28,3)
Ne	1 (1,9)
Crónicas (grados)	n (%)
Piel	
0	11 (20,8)
I	34 (64,2)
Ne	8 (15,1)

En 2 pacientes se observaron segundos primarios, en ambos carcinomas basocelulares, uno en párpado inferior derecho y otro en labio inferior, los cuales aparecieron a los 14 y 6 años respectivamente, después de la RT. Estos tumores fueron tratados con cirugía y RT en el tumor del párpado inferior y cirugía en el del labio inferior y ambas lesiones están controladas.

## DISCUSIÓN

El LCCT (MF) es una enfermedad poco frecuente; en vista de su evolución clínica peculiar y la complejidad de su terapéutica es fundamental contar con un equipo médico multidisciplinario en el cual deben participar patólogos, dermatólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas oncólogos. El ideal es referir los pacientes a centros especializados, donde se haya acumulado experiencia suficiente en el manejo de esta enfermedad.

El diagnóstico inicial de esta patología puede ser difícil especialmente en estadio precoz<sup>(1)</sup>. Se ha propuesto un algoritmo para el diagnóstico y estadificación de la MF en etapa precoz, basado en criterios clínicos, histopatológicos, moleculares e inmuno-patológicos, y se recomienda su aplicación para todos los pacientes incluidos en estudios clínicos y bases de datos<sup>(4,11)</sup>.

La clasificación por estadios seguida en la actualidad se basa en la evaluación de la piel (T), ganglios linfáticos (N), afectación visceral (M) y de la sangre (B)<sup>(10)</sup> (Cuadro 5 y 6).

Asimismo, a través de un consenso internacional, se han establecido una serie de parámetros clínicos y criterios en la evaluación clínica inicial y para determinar la respuesta al tratamiento en los pacientes con MF y SS, con fin de unificar criterios para la realización de estudios de investigación<sup>(12)</sup>. De manera general, la enfermedad puede dividirse de acuerdo al pronóstico en dos grupos: estadios precoces IA al IIA y estadios avanzados IIB al IV.

En la presente serie la SG de los 53 pacientes fue de 76,5 % a los 5 años y 72,2 % a los 10 años

y la SLP fue 27,6 % y 24,9 %, respectivamente; y al dividirlos de acuerdo a la extensión de la enfermedad se observó que la SG en aquellos con estadios precoces fue de 82,7 % a los 5 y 10 años y de 66,6 % a los 5 años y 49,9 % a los 10 años en los estadios avanzados. (P=0,04). Asimismo, se observó una diferencia significativa en la SLP entre los estadios precoces y avanzados 31,5 % vs. 12 % (P=0,012).

Por otra parte se ha encontrado, que algunas características histopatológicas, acarream un pronóstico más desfavorable. La transformación

**Cuadro 5.** Clasificación de a MF y el SS revisada por La ISCL/EORTC. Estadios TNMB<sup>(10)</sup>

Piel	
T1	Máculas, pápulas y /o placas que abarquen <10 % de la superficie cutánea. Puede subdividirse en T1a (máculas solamente) vs T1b (placas ± máculas).
T2	Máculas, pápulas o placas que abarquen ≥ 10 % de la superficie cutánea. Puede subdividirse en T2a (máculas solamente) vs T2b (placas ± maculas).
T3	Uno o más tumores ( ≥1 cm de diámetro)
T4	Eritema confluyente que abarca ≥ 80 % de la superficie corporal.
Ganglios	
No	No hay ganglios periféricos clínicamente anormales. / No se requiere biopsia.
N1	Ganglios periféricos clínicamente anormales. / Grado Dutch 1 o NCI LN 0-2.
N1a	Clonos negativos.
N1b	Clonos positivos.
N2	Ganglios periféricos clínicamente anormales. / Grado Dutch 2 o NCI LN 3.
N2a	Clonos negativos.
N2b	Clonos positivos.
N3	Ganglios periféricos clínicamente anormales. / Grado Dutch 3-4 o NCI LN 4; clonos positivos o negativos.
Nx	Ganglios periféricos clínicamente anormales, sin confirmación histológica
Vísceras	
Mo	No hay afectación visceral.
M1	Afectación visceral (debe obtenerse confirmación histopatológica y especificar el órgano afectado).
Sangre	
Bo	Ausencia de afectación sanguínea significativa ≤5% de linfocitos periféricos son células atípicas de Sézary.
Boa	Clonos negativos.
Bob	Clonos positivos.
B1	Carga celular tumoral sanguínea baja: >5% de linfocitos periféricos son células atípicas de Sézary, pero no cumplen criterios de B2.
B1a	Clonos negativos.
B1b	Clonos positivos.
B2	Carga celular sanguínea alta ≥ 1 000μL de células de Sézary con clonos positivos.

**Cuadro 6.** Clasificación por estadios de la MF y el SS revisada por La ISCL/EORTC (10)

Estadio	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

de la MF a células grandes, y la variedad de MF foliculotrópica. El curso clínico en estos pacientes es usualmente más agresivo, y en algunos casos con cifras de supervivencia más bajas <sup>(4)</sup>.

Se ha descrito un índice pronóstico internacional de los linfomas cutáneos (CLIPi), para la MF y el SS, basado en una data de 1 502 pacientes, tanto en casos de enfermedad en etapa precoz (IA- IIA), como para estadios avanzados (IIB-IVB). Los factores adversos para el pronóstico en enfermedad precoz fueron: sexo masculino, edad >60 años, presencia de placas, enfermedad foliculotrópica, y estadio N1, Nx; y en enfermedad avanzada: sexo masculino, edad >60 años, estadios B1/B2, N2/N3 y afectación visceral. En base a estas variables se definieron 3 grupos distintos para la enfermedad precoz y tardía: bajo riesgo (0-1 factor), riesgo intermedio (2 factores), alto riesgo (3-5 factores), encontrándose una diferencia significativa entre los grupos de riesgo y SG y SLP. En enfermedad precoz las SG a los 10 años fue de 90,3 %, 76,2 % y 48,9 % en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. Las cifras correspondientes para enfermedad avanzada fueron de 53,2 %, 19,8 % y 15 % <sup>(13)</sup>.

En el presente trabajo, se trató de clasificar a los

53 pacientes, de acuerdo al CLIPi, observándose una correlación estadísticamente significativa de la SG a los 5 y 10 años en los estadios tempranos con los 3 grupos de riesgo, siendo en el grupo de riesgo bajo 100 %, 89,9 % en riesgo intermedio y 45,7 % en aquellos de riesgo alto (P=0,027). Sin embargo, los estadios avanzados sólo se pudieron clasificar en 2 grupos de riesgo, siendo la SG a los 5 años 68,4 % y 45,6 % a los 10 años para el riesgo bajo y de 35,4 % a los 5 y 10 años para los de riesgo intermedio (P=0,70). En la SLP no se observó una correlación significativa en los estadios precoces, en los tres grupos de riesgo señalados, es posible que la ausencia de correlación con el pronóstico de la enfermedad de acuerdo al CLIPi entre los grupos de riesgo bajo e intermedio se deba a la falta de uniformidad en la realización de estudios de extensión como la tomografía y al hecho de no haberse realizado de rutina una revisión de la patología (Figura 5). En los estadios avanzados solo se pudo determinar la SLP en los 19 pacientes del grupo de riesgo bajo la cual fue de 5,9 % a los 5 y 10 años. Solo 2 pacientes pertenecían al grupo de riesgo intermedio y no se identificaron pacientes en el grupo de riesgo alto (Figura 6).

Las alternativas de tratamiento pueden dividirse en medidas tópicas o sistémicas. Entre las terapias tópicas se incluyen: esteroides, luz ultravioleta B, PUVA, drogas de aplicación tópica como: MN y carmustine, imiquimod tópico, retinoides tópicos, RTSL, RT a cuerpo entero con haz de electrones, y combinación de estas modalidades. Las diversas alternativas de tratamiento sistémico incluyen: interferón, fotoféresis extracorpórea o foto-quimioterapia extracorpórea (ECP o FQE), administración por vía oral o parenteral de 8-metoxipsoralen, seguido de leucoféresis y exposición de los glóbulos blancos obtenidos en la féresis a luz ultravioleta A, estas células son luego re-infundidas al paciente, retinoides, quimioterapia con agente único como metotrexato a dosis bajas,

doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, fludarabina y otros, quimioterapia combinada con esquemas como CHOP, CVP, CAVE, anticuerpos monoclonales como: alemtuzumab, brentuximab vedotina y mogamulizumab entre otros, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) como romidepsina y vorinostat, y finalmente en pacientes seleccionados con enfermedad refractaria se debe considerar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas con intención curativa <sup>(1,14,15)</sup>.

El objetivo primario en los pacientes con enfermedad precoz limitada a la piel, es obtener la curación de la enfermedad con terapias dirigidas a la piel. Si no es posible la curación en estos pacientes, se puede recurrir a diversas terapias tópicos secuenciales y de tratamiento sistémico por progresión de la enfermedad dérmica, transformación a alto grado, o diseminación <sup>(1)</sup>.

### RTSL

En pacientes con estadio IA precoz, con una lesión cutánea única o con dos o tres lesiones cercanas, las cuales puedan ser abarcadas con un campo de irradiación o por campos contiguos, se puede emplear la RTSL, con fines curativos. La serie de la Universidad de Yale <sup>(16)</sup>, incluyó 21 pacientes con estas características, tratados con fotones de 100-280 Kv o con electrones de 4-12 MEV, con una dosis media de 20 Gy (17 de 21 pacientes recibieron  $\geq 20$  Gy). Ningún paciente había recibido irradiación previa, 6 recibieron tratamiento adyuvante, 5 con PUVA y 1 con esteroides. El tiempo de seguimiento medio fue 36 meses, siendo la tasa de remisión completa clínica de 97 %, con una SLE a los 5 y 10 años de 75 % y 64 % respectivamente, con control local de 75 % a los 10 años. En 13 de los 21 pacientes que presentaron una lesión única de MF se obtuvo una SLE local y a distancia de 91 % a los 10 años, datos que indican una tasa probable de curación superior al 80 % con irradiación superficial local. Resultados similares han sido descritos por otros autores,

en la Universidad de *Allegheny*, en 18 pacientes con lesiones únicas de MF tratadas con campos localizados con electrones y dosis en la mayoría de los casos de 30 Gy con fracciones diarias de 1,8 -2 Gy. Se observó respuesta completa del 100 % y solo dos recidivas en sitios distantes a la lesión inicial, los cuales fueron tratados con MN tópica con control de la enfermedad. La SGL de recaída y la SG a los 10 años fueron 86,2 % y 100 % respectivamente <sup>(17)</sup>.

En la presente serie se empleó la RTSL en 6 pacientes con dosis media de 33 Gy con un rango de 20-46 Gy, en un paciente con extensas lesiones ubicadas en miembros inferiores se emplearon fotones 6 MV y dosis adicional con electrones. En 2 se administró tratamiento tópico previo con MN y PUVA, respectivamente. Solo 2 de estos pacientes eran estadios precoces IA - IB, respectivamente, en ambos se obtuvo RC de la enfermedad, uno de ellos, estadio IA está vivo sin enfermedad a los 8 años después del tratamiento y el otro murió sin evidencia de enfermedad por patología cardiovascular. No se observó toxicidad cutánea severa en estos pacientes.

En las recomendaciones del grupo internacional de linfomas y RT oncológica, para el tratamiento con RTSL se afirma que el rango razonable de dosis oscila de 24 Gy a 30 Gy <sup>(18)</sup>.

En estos pacientes con estadio IA “mínimo” los cuales representan alrededor del 5 % de todos los estadios IA, la RTSL en comparación con otras terapias dirigidas a la piel, tiene una toxicidad aguda menor y crónica limitada, y no acarrea riesgo significativo de desarrollo de neoplasias secundarias cutáneas. Asimismo, provee una alta posibilidad de curación, permitiendo en el futuro, la utilización de otras modalidades terapéuticas si es necesario, incluyendo la ICTE <sup>(1)</sup>.

Por otra parte, la RT paliativa, es de gran utilidad, y puede emplearse en las recidivas cutáneas, afectación visceral y adenopatías sintomáticas. La irradiación local puede producir alivio de diversos síntomas y puede ser administrada después de recurrencias posterior

a ICTE.

Por lo general se emplean dosis de 20 a 30 Gy en 2 a 3 semanas. En las lesiones cutáneas limitadas sobre todo en fase de tumor, puede ser más conveniente emplear esquemas de hipofraccionamiento, dosis de 8 Gy en dos fracciones o 7-8 Gy en una sola fracción, con respuestas completas mayores del 90 % <sup>(1,19,20)</sup>.

### ICTE

El tratamiento de pacientes con ICTE utilizando Acelerador Lineal se inicia en 1958 en la Universidad de *Stanford*, perfeccionándose las técnicas en la década de los años 70, las cuales fueron adaptadas por otras instituciones incluyendo la Universidad de *Mc Master* en Hamilton, y la Universidad de Yale entre otras <sup>(1,21)</sup>.

En nuestro país hacia finales de la década de los ochenta se tratan los primeros pacientes en el Hospital Domingo Luciani a cargo de uno de los autores. Luego en el año 2000 con el asesoramiento de la Universidad de Yale y después de realizar un estudio de dosimetría <sup>(9)</sup> se comienza a implementar esta técnica inicialmente en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y luego en el Servicio de Radioterapia “Dr. Enrique M. Gutiérrez” del Centro Médico Docente La Trinidad, en colaboración con el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, UCV, especialmente con una de las autoras.

Los resultados de las series combinadas de *Stanford* y Hamilton fueron presentados en 1995; incluyeron un total de 561 pacientes tratados con ICTE solamente, realizando un estudio comprensivo sobre el tema, y además incluyendo el análisis de 730 pacientes adicionales tratados en otros centros <sup>(19)</sup>. Las tasas de RC en piel en estadios IA a IIA oscilaron de 96 %-63 % y en IIB-IVB de 53 %-8 %. Al estudiar la relación entre la dosis <25 Gy, 2) 25 a <35 Gy 3) 35Gy y el estadio se encontró que la RC fue mayor en

el grupo T1 84 %-96 % sin una relación clara con la dosis administrada, mientras que en los grupos T2 a T4 se observó una mejoría en la RC con dosis de 35 Gy. A los 20 años la SLR, en estadio IA en la serie de *Stanford* fue 46 % y en Hamilton a los 15 años fue 33 %. Muchos de estos pacientes podrían estar curados. Por el contrario en estadios IB a III la SLR fue de 10 % a 25 %. La proporción de muertes por MF aumenta en relación con el estadio, de cifras de 20 % en estadio IA a 100 % en estadio IVB <sup>(21)</sup>.

En base a este reporte y de otros estudios como los de la Universidad de Yale, se estableció para aquel momento la definición de la técnica “moderna” de ICTE, la cual consiste en la administración de 35 a 36 Gy, en 9 semanas, 4 fracciones semanales de 1Gy, con electrones de 4 MEV o de mayor energía <sup>(1)</sup>.

En Inglaterra se han usado esquemas de fraccionamiento diferentes, 30 Gy en 20 fracciones, siguiendo la técnica de *Stanford*, con algunas modificaciones. En un total de 41 pacientes, estos autores reportaron una respuesta global de 91 % con tasa de RC de 51 % (59 % en estadio IB y 47 % en IIB). La supervivencia media global fue 35 meses para toda la serie, siendo >56 meses en estadio IB, 25 meses en IIB, 46 meses en estadio III y 23,5 meses en el IV. Se observaron recaídas de la enfermedad en 76 % de los casos, con un seguimiento medio de 18 meses, siendo el tiempo medio para la aparición de recaídas de 12 meses <sup>(22)</sup>.

Algunos autores franceses en Dijon, reportaron su experiencia con ICTE, utilizando una camilla de tratamiento móvil, administrando una dosis de 30 Gy en 4 semanas, con fracciones diarias de 2 Gy, 4 días por semana. Esta serie incluyó 57 pacientes con enfermedad T1 y T2. La tasa de respuesta global (RG) fue de 94,7 %, observando RC en 87,5 % de los casos T1 y 84,8 % en T2. La SLR para todo el grupo fue 50 % a los 5 años, siendo la SG a los 5,10 y 15 años de 90 %, 65 % y 42 % respectivamente. En 31 pacientes (54,4 %) se observaron recidivas cutáneas <sup>(23)</sup>.

En los últimos años ha habido un renovado interés en el uso de dosis bajas de ICTE, en comparación con el esquema estándar de 30-36 Gy. El grupo de *Stanford* revisó los datos de 101 pacientes clasificados como T2, T3 y T4, tratados entre 1958 y 1995, con un curso inicial de ICTE empleando dosis de 5 - < 30 Gy. La RG fue 90 % en casos tratados con 5 < 10 Gy, en comparación con RG de 98 % y 97 % en aquellos tratados con 10 < 20 Gy o 20 < 30 Gy, respectivamente. No se observó una diferencia significativa en la supervivencia media libre de progresión en pacientes T2 y T3 cuando fueron estratificados por grupo de dosis, y la SLP fue comparable a la obtenida con el esquema estándar <sup>(24)</sup>.

Se ha ensayado igualmente con esquemas de ICTE a bajas dosis, como una modalidad de reducir la carga tumoral en MF. Hoppe y col. <sup>(25)</sup> presentaron recientemente un análisis en conjunto de 3 ensayos clínicos fase II, que incluyeron 33 pacientes estadios IB (22), IIA (2), IIB (7) y IIIA (2), tratados con ICTE, y dosis de 12 Gy en 3 semanas con 1 Gy por fracción. La tasa de RG fue 88 %, siendo la tasa de RC 27 %. La duración media del beneficio clínico fue de 70,7 semanas. La toxicidad fue baja y menor a la observada con el régimen convencional de 36 Gy, sin embargo, la tasa de RC después de 12 Gy es inferior a la obtenida con los esquemas estándar de dosis 27 % vs. 75 %. Este esquema de ICTE no debe administrarse con intento curativo, pero puede emplearse en conjunto con otras modalidades terapéuticas. Además, dada su menor toxicidad, hay mayor posibilidad de repetir el curso de ICTE, con menor morbilidad, en caso de recidivas cutáneas.

El grupo de linfomas del Reino Unido (RU) igualmente ha presentado los resultados de un esquema de ICTE con dosis de 12 Gy en 2 semanas y 8 fracciones, siguiendo la técnica de *Stanford*. En este estudio realizado en tres instituciones se incluyeron 103 pacientes, estadio IB (54), IIB (33), III (12) y estadio IV (4); el

tiempo de seguimiento medio es corto de 20,6 meses. Se observó una tasa de RC de 18 % y de respuesta parcial 69 %. La duración media de la respuesta fue 11,8 meses; siendo la supervivencia media libre de progresión para todos los pacientes de 13,2 meses, mayor para el estadio IB 26,5 meses, que en el IIB 11,3 meses y en el estadio III 10,2 meses. La SG de 2 años fue de 94 % en estadio IB, 51 % en IIB, 74 % en III y 0 % en estadio IV. La toxicidad como era de esperar fue menor que con el régimen estándar de 30 Gy en 20 fracciones utilizado en el RU, pero el porcentaje de RC es inferior al reportado con los esquemas convencionales 18 % vs. 51 % <sup>(26)</sup>.

En las recomendaciones del grupo internacional de linfomas y RT oncológica, para el tratamiento con ICTE se tiende a favorecer el empleo de dosis bajas en el rango de 10-12 Gy, argumentando que la duración del tratamiento es menor con menos efectos secundarios, aunque estos esquemas producen un porcentaje de RC inferiores al esquema convencional de 36 Gy <sup>(18)</sup>. En las pautas del *NCCN* se consideran como dosis adecuadas para ICTE, 12-36 Gy, con fraccionamiento de 4 Gy semanal <sup>(15)</sup>.

En la presente serie de 47 pacientes tratados con ICTE con dosis de 36 Gy, se observó RC en 27 (57,4 %) y RP en 20 (42,5 %), con una RG del 100 %. La SG a los 5 años fue de 74,4 % y 24,7 % a los 10 años, siendo la SLP de 69,4 % y de 21,5 % a los 5 y 10 años, respectivamente. Si se comparan los pacientes sometidos a ICTE como tratamiento inicial con aquellos que recibieron irradiación cutánea total después de haber sido sometidos a otra modalidad terapéutica no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SG, sin embargo, la SLP fue mejor en el grupo sometido a ICTE inicialmente (P=0,05).

Los resultados de los estudios antes mencionados, otras series y del presente trabajo se muestran en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Resultados del tratamiento con ICTE.

Autor - Institución	Nº de pacientes	Estadio adicional	Tratamiento	Dosis	Respuesta RC (RC/RG) %	SLE-SLR TLR-SLP% 5 años	SG 5 años	SCE %
Ván Vlieten <sup>(27)</sup> 1985	40		Quimioterapia pos ICTE en 10 pacientes con afectación ganglionar. MN tópica para recidivas cutáneas.	35Gy / 10 semanas 8	87,5	Recidivas: 52	70	
Series de Stanford Jones 1995 <sup>(21)</sup>	241	IA- IVA	-----	<25Gy- 35Gy	IA: 96 IB: 56 IIA: 63 IIB: 24 III: 26 IVA-IVB: 8	* IA: 56-52 IB: 25-14 IIA: 13-11 IIB: 2-NR III: 10-7 Todos: 17-13	** IA: 83-78 IB: 57-46 IIA: 56-33 IIB: 18-7 III: 37-17 IVA-B: 13-13 Todos: 47-32	*** IA: 100-94 IB: 90-80 IIA: 73-66 IIB: 26-16 III: 58-58 IVA-IVB: 13-13 Todos: 66-59
Series de Hamilton Jones 1995 <sup>(21)</sup>	320	IA- IVB	-----	<25Gy- 35Gy	IA: 84 IB: 81 IIA: 74 III: 53 IIB: 50 IVA: 33 IVB: 22	* IA: 42-33 IB: 25-11 IIA: 16-16 IIB: 21-8 III: 23-NR Todos: 29-19	** IA: 87-74 IB: 68-53 IIA: 39-39 IIB: 23-23 III: 38-26 IVA: 39-39 IVB: 14-0 Todos: 57-49	*** IA: 97-93 IB: 84-70 IIA: 68-68 IIB: 47-47 III: 51-34 IVA: 49-49 IVB: 14-0 Todos: 75-68
Naví 2011 <sup>(28)</sup> Stanford	180	T2-T3	Mostaza nitrogenada (MN) tópica adyuvante en 85 pacientes.	≥ 30Gy	60/100 T2: 75 T3: 47	SLP media en T2: 8,5 años 2,9 años en T3 (P< .001)	5 años: 59 10 años: 40 La MN tópica no mejoró la SLP ni la SG.	
Wilson 2000 <sup>(29)</sup> Series de Yale - Hamilton	44	T4 BI: 59 IVA (N3): 30 IVB(M1):13	FQE en 21 meses concurrente o pos ICTE.	32-40Gy	73/100	SLP 66 a los 2 años con FQE vs 36 % sin FQE	SG 88 a los 2 años con FQE vs 63 sin FQE.	SCE 100 con FQE vs 69 sin FQE a los 2 años respectivamente.
Elsayad <sup>(30)</sup> 2015 Muenster	36	IB- IV B T2, T3, T4 Incluido (SS)	Progresión después de Tratamiento tópico o sistémico previo a ICTE. Bexaroteno concurrente en 1 paciente.	30Gy (30-36Gy) en 24 pacientes. 20 Gy (12-28 Gy) en 12 pacientes.	En MF 50 / 92. En SS 50 / 70. 30 Gy: 63 / 92 vs 25 / 75 con <30 Gy (P=0,09)	Sobrevivida media libre de eventos en MF y en SS 4 meses. Se observó una tendencia no significativa de mejoría en SLE con régimen de 30Gy vs.20Gy.	Sobrevivida media global 77 meses en MF y en SS 48 meses. Se observó una tendencia no significativa de mejoría en SG con régimen de 30Gy vs.20Gy.	

Continúa en la pág. 117 ...

...continuación de Cuadro 7.

Autor - Institución	No. de	Estadio	Tratamiento	Dosis	Respuesta RC	SLE-SLR (RC/RG)%	SG TLR-SLP 5 años %	SCE 5 años%
Quirós <sup>(31)</sup> 1997 Yale	114	T1-T2	PUVA adyuvante en 14 pacientes con RC.	36 Gy / 1Gy día / 4 días por semana / 9 semanas.	T1: 97 T2: 87	SLE: 53 PUVA: 85 Sin PUVA: 50 (P< 0,02)	8% 5 años PUVA: 100 Sin PUVA: 82 (P< 0,10 )	
Morris 2013 <sup>(22)</sup> Guys St. Thomas	41	IB-IV	PUVA adyuvante en 15 pacientes.	30 Gy / 20 fracciones 5 semanas.	51 / 95	Recidivas: 76 PUVA no mejoró tiempo de aparición de recidivas.	SG Media: 35 Meses. IB: >56 meses IIB: 25 meses III: 46 meses IV: 23,5 meses	
Ysebaert 2004 <sup>(23)</sup> Dijon	57	T1-T2	Terapia tópica o sistémica pre ICTE.	30 Gy / 2 Gy día. 4 días/semana 4 semanas.	T1: 87,5 T2: 84,8 RG: 94,7	SLE: 50 5 años Recidivas: 54,4	5 años: 90 10 años: 65 15 años: 42	
Morris 2017 <sup>(26)</sup> 3 centros en el RU Guys St. Thomas, Birmingham, Freeman	103	IB-IV	Interferón, bexaroteno, y metotrexato adyuvante en 14 pacientes.	12Gy / 8 fracciones /2 semanas	18 / 87	SLP Media: 13,2 meses.	2 años: 9%	
Lindahl 2011 <sup>(32)</sup> Dinamarca	25 LCCT	T2-T4 MF 21 SS 1	Tratamiento adyuvante tópico o sistémico en 96 % de los pacientes.	26-30Gy 1Gy por fracción	68 / 100 RCT2 : 66,7 vs. T3: 78,6 (P=0,64)	SLP: 72 1 año 64,1 2 años.	NR	
Kirova 1999 <sup>(33)</sup> Henri Mondor, Creteil	66	A-B-C #	Tratamiento tópico, o sistémico previo a la ICTE.	30Gy en 12 fracciones. 40 días.	65	SLP Estadio A: 62-46 (5y 10 años) Estadio B: 79 Estadio C: Todos: 30-18 (5 y 10 años)	Estadio A: 93 Estadio B: 79 Estadio C: 44	
Jodda 2017 <sup>(34)</sup> Poznan- Polonia	40	IB-III		32 Gy (12-40Gy) 1,5 Gy / día 4 veces por semana.	72,5 / 100	SLP Media: 48,9 meses. SLP: a los 2 años 5%.	SG Media 76 meses	

Continúa en la pág. 118...

...continuación de Cuadro 7.

Autor - Institución	No. de	Estadio	Tratamiento	Dosis	Respuesta RC	SLE-SLR	SG	SCE
		pacientes	adicional			(RC/RG)%	TLR-SLP	5 años%
Freeman 1992 <sup>(35)</sup> McGill	44	T2-T4 LCCT	Tratamiento previo a la ICTE en 33 pacientes.	35 Gy (2,5- 42,5Gy) 2,5 Gy 2 veces por semana.	73 T2: 91 T3: 71 T4: 58	TLR en piel T2: 27 T3: 14 A un intervalo medio de 58 y 35 meses respectivamente.	SG: 38 SCE Media: 43 meses. Sobrevida media T2: 63 meses T3: 16 meses T4: 23 meses	
Heumann. <sup>(36)</sup> 2015 Emory	68 LCCT MF: 53 (77,9%)	T2-T4	Tratamiento adyuvante 3-6 meses post ICTE; 26 pacientes (38,2%).	36 Gy 1,5 Gy 3 veces por semana 4,5Gy semanal.	82 T2: 88 T3: 83 T4: 69	SLR Media: 11 meses T2: 14 meses T3: 10 meses T4: 12 meses Tratamiento adyuvante mejoró SLR.	SG Media: 76 meses. T3: 91 meses T4: 59 meses	
Georgakopoulos <sup>(37)</sup> Universidad de Atenas	14 MF: 11 SS: 3	MF IB- IIIA	Recidivas pos- terapia dirigida a piel o sistémica	36 Gy 2 Gy por ciclo en 9 semanas en 6 pacientes vs. 12 Gy 2 Gy por ciclo en 3 semanas, en 8 pacientes.	36 Gy 67/100 12 Gy 25/87,5	Duración media de respuesta 36 Gy 10,5 meses vs 12 Gy 9,25 meses. Intervalo para tratamiento subsecuente 11,5 vs. 10,1 meses respectivamente		
Reyes 2020 Caracas	47	IA-IIIB	19 ICTE tratamiento inicial. 28 ICTE después de recidivas pos- terapia dirigida a piel o sistémica.	36 Gy, en 9 semanas.	RC: 57,4 RG: 100	5 años: 69,4 10 años: 21,5	5 años: 74,4 10 años: 24,7	Estadios Precoces: 81,9 (5 y 10 años) Estadios Avanzados: 60,9 (5 años) 30,4 (10 años)

RC: Respuesta completa. RG: Respuesta global. SLE: Supervivencia libre de recaída. TLR: Tasa libre de recaída.  
SG: Supervivencia global. SCE: Supervivencia causa específica. SLP: Supervivencia libre de progresión. NR: No reportada.

\*Supervivencia libre de recaída a los 5 y 10 años

\*\*Supervivencia global a los 10 y 15 años

\*\*\*Supervivencia causa específica a los 10 y 15 años

# Estadios - A: Lesiones superficiales que abarcan <50% de la superficie corporal.

B: Lesiones superficiales que abarcan > 50% de la superficie corporal.

C: Tumores en piel, afectación ganglionar o visceral.

### Tratamiento repetido con ICTE

Aunque por medio de la ICTE se pueden obtener altas tasas de remisión completa, muchos pacientes van a desarrollar enfermedad recurrente. En estos individuos si no ocurre respuesta a otras modalidades terapéuticas, y preferiblemente en aquellos que hayan presentado un intervalo libre de enfermedad significativo, se puede administrar un nuevo curso de RT con electrones a toda la piel.

Becker y col. <sup>(38)</sup> reportaron 15 pacientes tratados con dos cursos de ICTE, la dosis promedio del primer curso fue 32,6 Gy y 23,4 Gy en el segundo, con un intervalo promedio de 41,3 meses entre ambos. Después del primer esquema se observó RC en 73 % de los casos, con una duración media de la respuesta de 11,6 meses. El segundo curso produjo RC en 40 % y RP en 60 % de los casos. Asimismo, Wilson y col. <sup>(39)</sup> en la Universidad de Yale, presentaron una serie de 14 pacientes, que recibieron al menos dos cursos de ICTE, y en 5 de ellos se administró un tercer curso de radiación. La dosis media en cada curso respectivo fue de 36 Gy, 18 Gy y 12 Gy. Se observó una tasa de remisión completa de 86 % después del segundo curso con un intervalo libre de enfermedad de 11,5 meses, y RC en 3 de 5 pacientes (60 %) con el tercer curso. Las secuelas dermatológicas fueron similares (en ambas series), xerosis, depilación, cambios de pigmentación, anhidrosis, descamación, el tratamiento repetido fue relativamente bien tolerado <sup>(38,39)</sup>.

Como parte del tratamiento de las recidiva cutáneas en la serie de Dijon <sup>(23)</sup> se empleó re-irradiación en 18 de los 31 pacientes que presentaron recaídas en la piel, después de ICTE, dosis de 18-24 Gy (en 6 RT segmentaria con electrones y en 12 ICTE), el resto fueron tratados con esteroides tópicos, PUVA, quimioterapia tópica o sistémica, o interferón. Después de un segundo curso de ICTE la tasa de libre de recaída a los 5 años fue de 70 % vs. 39 % en

los pacientes tratados con otras modalidades. La toxicidad observada en los casos sometidos a un segundo curso de irradiación incluyó xerosis, telangiectasias aisladas y cambios distróficos en la uñas de manos y pies

En 2 pacientes se utilizó un segundo curso de ICTE después de recaída a la RT cutánea total con electrones con un intervalo de 32 y 41 meses respectivamente, entre ambos tratamientos, empleando una dosis de 20 Gy, uno de estos pacientes de sexo femenino que tenía antecedentes de trasplante renal después del segundo curso de ICTE recibió posteriormente RTSL a las lesiones tumorales sintomáticas. En ambos pacientes se observó respuesta clínica completa después de la re-irradiación, uno de ellos falleció con enfermedad 42 meses posteriores al tratamiento y la otra está viva con enfermedad con un seguimiento de 45 meses.

### Tratamiento adyuvante a la ICTE

En vista de la historia natural de la MF, especialmente en los estadios avanzados, caracterizada por la aparición de recidivas después de lograr la RC con ICTE y otras modalidades terapéuticas empleadas, se han venido utilizando a través de los años varias estrategias, como tratamiento adyuvante o de mantenimiento <sup>(40,41)</sup>. En las series de *Stanford*, en un análisis retrospectivo de 55 pacientes T2 y 27 T3, se encontró que la mostaza nitrogenada (NH<sub>2</sub>) tópica adyuvante luego de ICTE, prolongó el intervalo libre de recaída en el grupo T2, sin diferencia en la supervivencia <sup>(42)</sup>. Sin embargo, en un trabajo más reciente de esta misma institución, en 180 pacientes T2 o T3 tratados con ICTE, no se encontró mejoría en la tasa libre de recaída, supervivencia libre de progresión o SG con el empleo de NH<sub>2</sub> adyuvante tópica <sup>(28)</sup>.

En Yale se empleó tratamiento adyuvante con PUVA después de ICTE en una serie de pacientes T1 y T2, con una cifra de SLE a los 5 años de 85 % comparado con 50 % (P < 0,02)

en aquellos que no recibieron tratamiento adyuvante <sup>(31)</sup>. El tratamiento adyuvante con una de estas 2 modalidades debe ser considerado en los pacientes con enfermedad limitada a la piel después de finalizar la ICTE; sin embargo, se necesitan datos de estudios aleatorios para confirmar estos resultados.

A diferencia de otros tipos de linfomas, la quimioterapia en la MF no ha tenido un papel muy relevante, y debe considerarse como un tratamiento paliativo, hasta ahora no ha demostrado producir un aumento en la supervivencia <sup>(1,43)</sup>. En el estudio aleatorio de Kaye y col. <sup>(44)</sup>, se comparó la combinación de CAVE, asociado a ICTE hasta una dosis de 30 Gy, vs. tratamiento tópico secuencial que incluyó ICTE en el momento de progresión, siendo la tasa de remisión completa superior en el grupo de tratamiento combinado, pero la toxicidad igualmente mayor, no observándose una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la SLE o a la SG a los 75 meses. En Yale, Braverman <sup>(45)</sup> reportó los resultados iniciales obtenidos con la combinación de doxorubicina y ciclofosfamida posterior al tratamiento con ICTE, observando un beneficio en la SLE después de 3 años, pero este resultado favorable no se mantuvo con seguimiento ulterior <sup>(46)</sup>.

La foto-quimioterapia extracorpórea (FQE) ha sido utilizada en pacientes en combinación con otras medidas terapéuticas y en forma adyuvante en casos de MF avanzada. En Yale <sup>(46)</sup>, en pacientes con enfermedad T3 y T4 en remisión completa después de ICTE se aplicó FQE, encontrando una mejoría que no alcanzó validez estadística ( $P < 0,06$ ) en la supervivencia al comparar estos pacientes con aquellos tratados con ICTE sola o en combinación con otras modalidades, sin embargo, el número de casos fue pequeño y el seguimiento limitado. Datos más recientes publicados por Wilson y col., revelan una mejoría significativa en la SLE y en la SCE a los 2 años, con el uso de FQE más ICTE, en

pacientes con eritrodermia T4 <sup>(29)</sup>.

Se ha utilizado también el eterinato en conjunto como tratamiento concurrente y adyuvante a la ICTE con una dosis de 35 Gy, no encontrándose mejoría significativa en la supervivencia libre de recaída, comparada con ICTE sola <sup>(47)</sup>.

Wagner y col., <sup>(48)</sup> reportaron una serie de 30 pacientes tratados con ICTE (36 Gy en 18 fracciones) y con interferón alfa-2b de manera concurrente y luego adyuvante por un año, no observando mejoría en la SG ni en la SLP a los 5 años, al compararlos con 11 pacientes tratados con ICTE solamente.

En el Hospital *MD Anderson*, se ensayó un protocolo de tratamiento agresivo, que incluyó interferón alfa e isotretinoína oral seguida de ICTE (36 Gy) y luego mantenimiento con MN tópica e interferón alfa en 95 pacientes; de ellos 50 eran estadios IA y IIA y 45 estadios IIB-IVB. En los estadios avanzados se administró también quimioterapia con múltiples agentes, 6 ciclos antes de la ICTE. La tasa de respuesta global fue 85 % y de RC 60 %, siendo la SLE media de 62 meses en los estadios precoces y 6 meses en estadios avanzados, con SLE actuarial a los 5 años de 50 % y 27 % respectivamente. La SG a los 5 años fue 94 % en estadios IA y IIA y 35 % en estadios IIB-IVB. En este estudio no aleatorio, los autores concluyen que el esquema de tratamiento fue bien tolerado y podría producir una tasa de respuesta y SLE superior a la ICTE sola, sin haber una mejoría en la SF <sup>(49)</sup>.

A pesar de no haber una evidencia sólida, sobre la utilidad del tratamiento adyuvante después de la ICTE, en las pautas del *NCCN* <sup>(15)</sup>, en estadios IB, IIA se sugiere emplear luego de ICTE tratamiento con bexaroteno o interferón para mantener o prolongar la respuesta a la RT. En estadios IIB con lesiones tumorales localizadas sugieren tratamientos dirigidos a la piel, o tratamiento sistémico a base de retinoides, interferón, inhibidores de la HDAC, FQE, metotrexato, o anticuerpos monoclonales, con

o sin RT localizada para las lesiones tumorales. Otra alternativa especialmente en pacientes con tumores generalizados, es la ICTE, seguida de tratamiento adyuvante con agentes biológicos como interferón o bexaroteno para prolongar la duración de la respuesta.

Pacientes con estadios III sin afectación sanguínea (B0), deben ser manejados inicialmente con terapias dirigidas a la piel; la ICTE es otra alternativa a considerar, pero en estos casos ha habido reportes de mayor toxicidad en pacientes con eritrodermia y piel muy atrófica los cuales pueden desarrollar descamación severa aun con dosis bajas de 4 Gy, sin embargo, aquellos individuos con piel muy engrosada pueden tolerar la ICTE convencional, se recomienda de todas formas emplear esquemas de dosis más bajas y con fracciones menores. Algunos autores recomiendan tratamiento sistémico con metotrexato o retinoides, y esteroides tópicos o sistémicos para mejorar los síntomas cutáneos, y emplear antibióticos por el mayor riesgo de infecciones secundarias que presentan estos pacientes. En estadio III con afectación sanguínea (B1), y en estadio IV el tratamiento sistémico es la primera opción con los agentes señalados, con o sin terapia dirigida a la piel de acuerdo a la evolución clínica; la ICTE en estos casos también se ha utilizado y puede ser muy efectiva como tratamiento paliativo, siendo preferible emplear los esquemas de bajas dosis <sup>(4,15)</sup>. Finalmente en pacientes seleccionados con estadios IIB-IV enfermedad progresiva o refractaria al tratamiento, candidatos para trasplante alogénico, se ha empleado la ICTE (36 Gy) como terapia cito- reductora antes del trasplante <sup>(50)</sup>.

En la presente serie de 47 pacientes tratados con ICTE, no se utilizó tratamiento adyuvante de rutina, sólo se emplearon otras modalidades terapéuticas al momento de recaída o persistencia de la enfermedad.

## Toxicidad

Los efectos secundarios de la RTSL son muy limitados, en vista del tamaño de los campos utilizados y las dosis bajas de RT empleadas. Por lo general solo se observa eritema y alopecia, en el área tratada.

En cambio en la ICTE, empleando dosis convencionales, de 30 a 36 Gy, la toxicidad aguda es significativa, en un análisis detallado de las series de la Universidad de Yale se observó: eritema y descamación en 76 % de los casos, vesículas 52 %, hiper-pigmentación 50 %, y dolor cutáneo 48 %; además existe un mayor riesgo de infección cutánea en 32 % de los pacientes tratados. Sin embargo, la mayoría de las toxicidades encontradas (89 %) son grado 1 o 2, no se encontraron toxicidades grado 4 o 5 <sup>(51)</sup>. Entre otras complicaciones agudas posibles están la xerosis, hipo-hidrosis, edema de miembros inferiores, y pérdida de las uñas. Las secuelas cutáneas crónicas pueden incluir telangiectasias con atrofia, xerosis, alopecia e hipo-hidrosis. Por otra parte se han descrito casos de neoplasias malignas secundarias en pacientes tratados con ICTE <sup>(52)</sup>, pero muchos de estos individuos habían sido tratados también con MN tópica y PUVA, factores que pueden contribuir al riesgo de aparición de esta complicación <sup>(53)</sup>. El empleo subsecuente de RT con fotones o electrones después del tratamiento con ICTE, no parece incrementar el riesgo desarrollo de neoplasias malignas secundarias cutáneas <sup>(52)</sup>. Debido a la penetración limitada de los electrones, no se debe observar toxicidad hematológica o gastrointestinal.

En la presente serie la mayoría de complicaciones agudas cutáneas fueron grado I en 58,5 % y grado II 33,9 %, sólo grado III en el 5,6 % de los pacientes. Se presentó conjuntivitis en el 28 % de los pacientes. La toxicidad cutánea crónica coincide con la descrita en otras series y la mayoría de las complicaciones fueron grado I, sin embargo, es posible que exista un sub-

registro dado que algunos de estos pacientes no han sido controlados directamente en la consulta del servicio de RT. Al analizar los 8 pacientes con eritrodermia (T4) y los 2 sometidos a re-irradiación con ICTE no se observó un incremento significativo en las complicaciones comparadas con el resto de la población general. En cuanto a la aparición de segundos primarios, 2 pacientes presentaron un carcinoma basocelular de la piel del párpado inferior y labio inferior respectivamente, 14 y 6 años después de la ICTE, en estos individuos no se administró otro tratamiento tópico o sistémico.

## REFERENCIAS

- Wilson LD, Jones GW, Kacinski BM. Linfoma Cutáneo de Células T. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario. Disinlimed: Caracas; 2009.p.1099.
- Papac R, Roberts KB, Prosnitz LR, Urdaneta N. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario Linfomas No Hodgkin. Disinlimed: Caracas; 2009.p.1031.
- Alibert JLM. Tableau du Pian Fongoïde. Description des Maladies de la Peau, Observées a Hospital Saint-Louis et Exposition des meilleurs Méthodes Suivies pour leur Traitement. Barrois L'Aine & Fils, Paris. 1806:413-446.
- Hoppe RT, Kim YH, Horwitz S. Mycosis Fungoides: Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mycosis fungoid. Treatment of early stage (IA to IIA) mycosis fungoid. Treatment of advanced stage (IIB to IV) mycosis fungoid. Disponible en URL: <https://www.uptodate.com/contents/search>.
- Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:752-759.
- Capote L. Estadísticas de cáncer en Venezuela. Disponible en: URL: [www.mpps.gob.ve](http://www.mpps.gob.ve).
- Scholtz W. Ueber den Einfluss der Rontgenstrahlen auf die Haut in gesunden und krankem Zustande. *Archiv fur Dermatologie und Syphilis*. 1902;59:421-449.
- Matthews DE, Farewel VT. Using and understanding medical statistics. 4ª edición. Londres: Karger AG; 2007.
- Reggio F, Dávila J. Optimización de la técnica de irradiación cutánea total con electrones. 2004. Disponible en :URL: [https://www.researchgate.net/publication/237320328\\_OPTIMIZACION\\_DE\\_LA\\_TECNICA\\_DE\\_IRRADIACION\\_CUTANEA\\_TOTAL\\_CON\\_ELECTRONES](https://www.researchgate.net/publication/237320328_OPTIMIZACION_DE_LA_TECNICA_DE_IRRADIACION_CUTANEA_TOTAL_CON_ELECTRONES)
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobleret R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713-1722.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, C Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoid. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-1063.
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessinet SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoid and Sézary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-2607.
- Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2013;49:2859-2868.
- Tarabadkar ES, Shinohara MM. Skin directed therapy in cutaneous T-Cell lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9:260. doi:10.3389/fonc.2019.00260
- Horwitz S, Ansell S, Ai WZ. Primary cutaneous lymphoma: Mycosis fungoides/Sézary Syndrome. Disponible en: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default\\_nojava.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx)
- Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:109-115.
- Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:361-364.
- Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, T Hoppe RT,

- International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:32-39.
19. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:154-158.
  20. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, Rosen ST, Rademaker AW, Querfeld C, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:747-753.
  21. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:1057-1076.
  22. Morris SL, McGovern M, Bayne S, Wain M, Child F, Whittaker S. Results of a 5-week schedule of modern total skin electron beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:936-951.
  23. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, Lambert D, Petrella T, Barillot I, et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including re-irradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1128-1134.
  24. Harrison C, Young J, Navi D, Riaz N, Lingala B, Kim Y, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e651-657.
  25. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, SLi S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoid: Results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:286-292.
  26. Morris S, Scarisbrick J, Frew J, Irwin C, Grieve R, Humber C, et al. The results of low-dose total skin electron beam radiation therapy (TSEB) in patients with Mycosis Fungoides from the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):627-633.
  27. Van Vloten WA, de Vroome H, Noordijk EM. Total skin electron beam irradiation for cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Br J Dermatol.* 1985;112:697-702.
  28. Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, T Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2011;147:561-567.
  29. Wilson LD, Jones GW, Kim D, Rosenthal D, Christensen JR, Edelson RL, et al. Experience with total skin electron irradiation in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1 Pt 1):54-60.
  30. Elsayad K, Kriz J, Moustakis C, Scobioala S, Reinartz G, Haverkamp U, et al. Total skin electron beam for primary cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:1077-1086.
  31. Quirós PA, Jones GW, Kacinski BM, Braverman IM, Heald PW, Edelson RL, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:1027-1035.
  32. Lindahl LM, Kamstrup MR, Petersen PM, Wirén J, Fenger-Grøn M, Gniadecki R, et al. Total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: A nationwide cohort study from Denmark. *Acta Oncol.* 2011;50:1199-1205.
  33. Kirova YM, Piedbois Y, Haddad E, Levy E, Calitchi E, Marinello G, et al. Radiotherapy in the management of mycosis fungoides: Indications, results, prognosis. Twenty year experience. *Radiother Oncol.* 1999;51:147-151.
  34. Jodda A, Pawlaczyk M, Fundowicz M, Piotrowskiet T. EP-1399. Rotary dual total skin electron beam therapy as palliative treatment for mycosis fungoid. *Radiother Oncol.* 2017;123:S748.
  35. Freeman CR, Suissa S, Shenouda G, Vuong T, Souhami L, Pla M, et al. Clinical experience with a single field rotational total skin electron irradiation technique for cutaneous T cell lymphoma. *Radiother Oncol.* 1992;24:155-162.
  36. Heumann TR, Esiashvili N, Parker S, Switchenko JM, Dhabbaan A, Goodman M, et al. Total skin electron therapy for cutaneous T cell lymphoma using a modern dual field rotational technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:183-191.
  37. Georgakopoulos I, Papadavid E, Platoni K, Dilvoi M, Patatoukas G, Kypraiou E, et al. Clinical application of total skin electron beam (TSEB) therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas. The evolving role of low dose (12 Gy) treatment schedule. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;15:26-30.
  38. Becker M, Hoppe RT, Knox SJ. Multiple courses of high-dose total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol*

- Biol Phys. 1995;32:1445-1449.
39. Wilson LD, Quiros PA, Kolenik SA, Heald P, Braverman I, Edelson R, et al. Additional courses of total skin electron beam therapy in the treatment of patients with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:69-73.
  40. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
  41. Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: Who, when, what? *Eur J Cancer.* 2007;43:2321-2329.
  42. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:951-958.
  43. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoid and the Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:1109-1116.
  44. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 1989;321:1784-1790.
  45. Braverman IM, Yager NB, Chen M, Cadman EC, Hait WN, Maynard T. Combined total body electron beam irradiation and chemotherapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1987;161(1 Pt 1):45-60.
  46. Wilson LD, Licata AL, Braverman IM, Edelson RL, Heald PW, Feldman AM, et al. Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:987-995.
  47. Jones G, McLean J, Rosenthal D, Roberts J, Sauder DN. Combined treatment with oral etretinate and electron beam therapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:960-967.
  48. Wagner AE, Wada D, Bowen G, Gaffney DK. Mycosis fungoides: The addition of concurrent and adjuvant interferon to total skin electron beam therapy. *Br J Dermatol.* 2013;169:715-718.
  49. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, Smith TL, Ha CS, Kurzrock R. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:35-49.
  50. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol.* 2010;28:2365-2372.
  51. Lloyd S, Chen Z, Foss FM, Girardi M, Wilson LD. Acute toxicity and risk of infection during total skin electron beam therapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:537-543.
  52. Licata AG, Wilson LD, Braverman IM, Feldman AM, Kacinski BM. Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 1995;131:432-435.
  53. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet a radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Eng J Med.* 1997;336(15):1041-1045.

## PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESMO Breast Cancer. Del 05 de mayo 2021 al 08 de mayo 2021. Virtual. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-breast-2021-virtual>
2. World Congress of Brachytherapy. Del 06 de mayo 2021 al 08 de mayo 2021. Online <https://www.estro.org/Congresses/WCB-2021>.
3. ASCO. Del 04 de junio 2021 al 08 de junio 2021. Chicago. Mayor información: <https://meetings.asco.org/am/meeting-info>.
4. “XXI Jornada de Revisión del Congreso Americano de Oncología” en formato digital. 22 de junio de 2021. Mayor información: [Claudia\\_Trilla@doctaforum.com](mailto:Claudia_Trilla@doctaforum.com)
5. Imaging Cancer: Gaining insights from cells to organisms. del 29 de junio 2021 al 30 de junio 2021. Virtual. Mayor información: [claire.sullivan@eacr.org](mailto:claire.sullivan@eacr.org)
6. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer. Del 30 junio 2021 al 03 de julio 2021. Barcelona, España. Mayor información: <https://www.worldgicancer.com/>
7. AHNS 10<sup>th</sup> International Conference on Head and Neck Cancer “Survivorship through Quality and Innovation” Del 22 de julio 2021 al 25 de julio 2021. Chicago. Mayor información: <https://www.ahns2021.org/>
8. ESTRO Optimal radiotherapy for all-2021. Del 27 de agosto 2021 al 31 de agosto 2021. Madrid online. Mayor información; <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2021>