

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES. CONSIDERACIONES DE ACTUALIDAD

Dr. José Luis Guerra Mesa¹

RESUMEN

El carcinoma anaplásico de tiroides es uno de los tumores sólidos más agresivos que se conoce. La quimioterapia, la radioterapia o la cirugía aplicadas de forma independiente son prácticamente inefectivas en el tratamiento con intención curativa, pero cada una de ellas puede ofrecer diversos grados de paliación. Aunque no existe una terapéutica estándar, el tratamiento multimodal agresivo es el que logra mejores resultados. El principal objetivo de cualquier esfuerzo terapéutico debe ser lograr el control cervical local de la enfermedad, para evitar la muerte por asfixia y de modo secundario prolongar la vida que casi invariablemente termina a causa de enfermedad metastásica extensa. Actualmente, el tratamiento correcto y enérgico de las enfermedades que lo originan, principalmente los carcinomas diferenciados de esta glándula, constituye la mejor profilaxis de tan abominable cáncer.

DeCS: NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/cirugía; NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/radioterapia; NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/quimioterapia; TERAPIA COMBINADA.

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es una de las neoplasias malignas más devastadoras y de peor pronóstico que afecta al ser humano. Es el más agresivo y de peor evolución de todos los cánceres tiroideos. Ocurre con una frecuencia de entre el 5 y el 10 % de todas las neoplasias malignas de tiroides, con una supervivencia menor de 6 meses posterior al diagnóstico, y menos del 10 % de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo. Se muestra generalmente entre la séptima y octava décadas de la vida. En pacientes menores de 40 años

esta neoplasia aparece con una incidencia menor del 5 % y es extremadamente rara en personas menores de 20 años. Es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 3:1 en relación con el sexo masculino.¹

El cuadro habitual de presentación es el de un tumor cervical en la región anterior del cuello, de crecimiento rápido y progresivo que provoca dolor cervical, disnea, disfonía y disfagia con infiltración de las estructuras vecinas de manera temprana en su evolución, y conduce a la muerte por

¹ Especialista de I Grado en Cirugía General.

disfagia.² La parálisis de las cuerdas vocales se encuentran hasta en el 30 % de los pacientes. Estos tumores pueden duplicar su volumen en una semana de observación. Todos los CAT son considerados de etapa IV, no basado en su extensión anatómica, sino por su histología y consiguiente comportamiento biológico. Este tipo de tumor no requiere un sistema de estadificación, el que por definición es un intento para desarrollar un rango de pronósticos para ser usados en la predicción de la sobrevida y en la selección del tratamiento. Su evaluación en un sistema de pronósticos junto con los carcinomas diferenciados del tiroides (CDT) sería como incluir los sarcomas o los linfomas gástricos con las lesiones epiteliales del estómago, o como incluir al melanoma junto con los tumores de células escamosas de la piel. Estos 2 grupos de tumores se originan en un mismo órgano, pero son enfermedades diferentes. Los pacientes sin evidencia de la enfermedad 2 años después del diagnóstico y el tratamiento se consideran curados.

Se han identificado diversos factores, condiciones, agentes externos o estados patológicos que preceden a la aparición de un CAT, como es el caso de padecer un bocio, generalmente multinodular o hiperfuncionante durante largo tiempo, para algunos con una incidencia mayor del 40 %;³ la asociación de un CDT, habitualmente de tipo papilar, con CAT⁴ o la formación de un CAT originado a partir de un CDT,^{5,6} y también aunque raro en frecuencia, algunos autores consideran que la transformación anaplásica puede deberse a la administración de yodo radiactivo,^{7,8} o a una fuente de irradiación externa.⁹ La mejor comprensión de la biología de estos tumores a partir de estudios inmunohistoquímicos, ultraestructurales, hormonales y más recientemente genético permiten considerar que el CAT es el resultado final de la desdiferenciación de un

CDT silente de largo tiempo de evolución,⁶ determinado por 2 factores principales, la estimulación de su crecimiento mediado por elevaciones sostenidas de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la mutagénesis. Si la estimulación del crecimiento no está presente, los mutágenos por sí solos no generan tumor; sin embargo, la combinación de la mutagénesis y la estimulación del crecimiento aumentada, constituyen un régimen carcinógeno potente.¹⁰ Las alteraciones del gen supresor tumoral p53 son detectadas frecuentemente en los CAT, lo que sugiere que la función alterada del gen p53 contribuye a la transformación y progresión de neoplasias foliculares y papilares hasta fenotipos altamente indiferenciados y agresivos de CAT.¹¹ Otros oncogenes que se consideran que también participan en la génesis de los CAT son: el Nm23,¹² el H-RAS,¹³ y el c-myc.¹⁴ Asimismo, el estudio de los mecanismos moleculares genéticos mediante métodos de hibridación genómica han determinado la pérdida de un brazo cromosómico del área 16p en células de CAT, lo que sugiere la existencia de un gen en dicha área muy estrechamente asociado con la transformación de un CDT en un CAT.¹⁵ También se ha encontrado pérdida del cromosoma 22; y las alteraciones del tipo de ganancia más comunes ocurren en los cromosomas 7p (p22 -pter), 8q(q22 - qter) y 9q (q34 - qter).¹⁶ Por otra parte, la transformación anaplásica puede ocurrir tanto en el CDT primario como en sus sitios de metástasis. Estas pueden presentar patrones histiósicos de indiferenciación con índices de antígeno nuclear de proliferación celular y antígeno nuclear Ki - 67 (MIB - 1) elevados, lo que prueba que ellas pueden sufrir transformación anaplásica.¹⁷

Tradicionalmente los carcinomas indiferenciados del tiroides han sido divididos para su estudio en carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células gran-

des. Actualmente ya se ha determinado que los tumores de células pequeñas no son más que linformas, carcinomas medulares o el carcinoma pobremente diferenciado, también llamado "insular" del tiroides.^{1,18} El carcinoma de células pequeñas de tiroides típico existe, pero es muy raro.¹⁸ El verdadero CAT es el del grupo de células grandes. Se identifican 3 patrones microscópicos que lo caracterizan,¹⁹ y que frecuentemente coexisten simultáneamente: 1. De células fusiformes. 2. De células gigantes y 3. Epidermoides. Han sido descritas 2 variantes de CAT con patrones hísticos característicos; la variante paucicelular que debe diferenciarse del Struma de Riedel y la variante de carcinosarcoma con formación osteoide y calcificación focal.^{20,21} La combinación de un tiempo de duplicación celular corto con un bajo índice de apoptosis da como resultado que el CAT sea uno de los tumores sólidos con mayor velocidad de crecimiento.²² Las características citomorfológicas de los CAT son altamente específicas y fáciles de reconocer, por lo que debido a la simplicidad de la técnica y a su alta certeza diagnóstica, mayor del 90 %, la citología aspirativa con aguja fina es el método de elección por excelencia para el diagnóstico de los CAT desde hace más de 30 años.^{23,24}

Los CAT poseen una capacidad de diseminación a través de todas las vías, tan rápida y temprana que muy pocos cánceres pueden igualar. La extensión extratiroidea,²⁵ las metástasis ganglionares regionales cervicales²⁶ y las metástasis a distancia²⁵ están presentes hasta en el 64, el 18 y el 50 % de los pacientes en el momento del diagnóstico, respectivamente. Las metástasis a distancia asientan con más frecuencia en el pulmón (90 %), en el hueso (15 %) y en el cerebro (15 %),²⁷ también en la glándula suprarrenal y el *tractus* digestivo.²⁸ Las metástasis cutáneas ocurren hasta en el

15 % de los casos; el sitio más común donde asientan es en el cuero cabelludo, son raras y aparecen durante una enfermedad ampliamente diseminada.²⁹ Las metástasis a distancia pueden ser descubiertas en el desarrollo de la enfermedad con una incidencia del 68 %, y en el 23 % de las necropsias de pacientes fallecidos por CAT.³⁰

Ha sido bien demostrado que las mediciones de DNA nuclear del material de nódulos tiroideos contribuyen a la información diagnóstica y pronóstica. Se sabe que el trastorno de la cantidad de DNA se produce antes que la célula exprese sus propiedades malignas,³¹ lo cual sugiere que la alteración del contenido nuclear de DNA es causa más bien que consecuencia de la transformación maligna. Los estudios que han evaluado el contenido nuclear de DNA en los CAT reportan patrones aneuploides. El contenido aneuploide de DNA se correlaciona significativamente con pacientes de edad avanzada, tumores voluminosos y baja sobrevida.³²

El CAT se comporta como un tumor que presenta poca o nula respuesta frente a la mayoría de los citostáticos conocidos. Algunos de estos citostáticos usados de forma combinada han sido efectivos en la reducción y en el control local del tumor cervical, lo que ha demorado la progresión de la enfermedad y prolongado la sobrevida. Otras combinaciones de quimioterapia (QT) intensiva han tenido escaso éxito y con reacciones adversas severas. Las metástasis a distancia presentan respuestas parciales durante sólo 2 ó 3 meses para posteriormente continuar en progresión. Se ha sugerido que la quimiorresistencia se debe a la expresión del gen *mdr 1* y su producto genético, la glucoproteína P; en ella también participa la expresión elevada del RNAm en la resistencia a multidroga asociada con proteínas (RMP), con su producto genético, el RMP 1.³³ Tanto la glucoproteína P como

el RMP 1 son proteínas de membrana, las que mediante un mecanismo activo de bomba expulsan los citostáticos fuera de la célula, y es éste, el mecanismo que dota de quimiorresistencia a las células de CAT.^{6,33,34} La resistencia a la quimioterapia también puede ser debida al origen policlonal de algunos CAT, es decir, que el tumor puede estar formado por varios clones que tengan, cada uno de ellos, quimiosensibilidad diferente.³⁵ En los últimos 10 años se ha ensayado el paclitaxel, al que se le considera uno de los citostáticos más prometedores en el uso clínico, con el que se han obtenido buenas respuestas de estos tumores, aunque todavía queda por evaluar su impacto en la sobrevida.³⁶

Los CAT se consideran radiorresistentes en relación con otros tumores sólidos malignos. Las respuestas obtenidas en el control de la enfermedad con la aplicación única de la radioterapia (RDT) no siempre son satisfactorias; algunos autores llegan a afirmar que los CAT responden poco a la RDT convencional. Con el intento de vencer este inconveniente de la RDT convencional, se ha utilizado la RDT con hiperfraccionamiento con la que pueden administrarse dosis mayores en menos tiempo y con menor toxicidad.^{6,37} La radiorresistencia también puede explicarse de la siguiente manera: la RDT aplicada a células de tejido tiroideo normal, interrumpe y detiene el ciclo celular, y acumula las células en fase G1, con expresión aumentada del gen p53 de tipo primario. Existe un sitio de unión entre el gen p53 primario y el gen WAF1 / Cip1 mediado por el complejo de unión p53 / anticuerpo anti - p53 /DNA, el que aumenta su actividad de unión con la aplicación de la RDT y asegura la detención del ciclo celular de células normales de tiroides en fase G1. No obstante, las células de CAT presentan el gen p53 mutado y por ello se verifica una alteración del

contenido nuclear del complejo de unión con imposibilidad de unión del sitio específico del DNA entre el gen p53 mutado y el gen WAF1/Cip, por lo que no se produce la detención del ciclo celular, es decir, el gen p53 pierde su capacidad de unión. De ahí que los CAT con mutaciones en el gen p53 son resistentes a la RDT. Por estas razones las células de CAT de un tumor dado pueden alcanzar hasta el 98 % de sobrevida después de ser irradiadas.³⁸ La radiorresistencia no debe constituir un freno para desestimar el uso de la RDT en los pacientes con CAT, por su importancia en el control cervical local para prolongar la sobrevida principalmente cuando no fue posible la resección completa.³⁹ Algunos autores reportan más del 80 % de respuestas con su aplicación.⁴⁰ No debe olvidarse tampoco la importante paliación que puede lograrse con la RDT en pacientes con CAT metastásico.⁴¹

La cirugía desempeña un papel importante de primer orden en el tratamiento de los CAT. Se obtienen mejores resultados de sobrevida con resecciones radicales que con resecciones paliativas. La sobrevida también es mejor con tiroidectomía total que con tiroidectomía subtotal.⁴² Las adherencias a la tráquea o al esófago no están necesariamente asociadas con un mal pronóstico, y pueden ser tratadas mediante disección aguda; por el contrario, la invasión franca de estos órganos debe ser tratada mediante resecciones ampliadas en bloque con el tumor cervical.⁴³ La linfadenectomía cervical radical clásica forma parte de las resecciones ampliadas cuando se realiza en el mismo tiempo de la tiroidectomía y debe practicarse en presencia de adenopatías tumorales palpables, no de forma profiláctica. Es infrecuente que la disección ganglionar de cuello funcional pueda practicarse en los CAT por las características infiltrativas de las adenopatías

metastásicas de esta neoplasia. La traqueostomía en los CAT tiene indicaciones absolutas, en la asfixia traqueal comprensiva, la parálisis recurrencial bilateral y el sangrado intratraqueal y relativa como proceder transoperatorio complementario profiláctico para evitar la ulterior muerte por asfixia. Sin embargo, tiene sus desventajas, pues no influye en la evolución de este cáncer y sí puede impedir o demorar el tratamiento radiante posoperatorio por complicaciones en la cicatrización de la herida quirúrgica.⁴⁴ Se señala que en las resecciones paliativas asociadas con traqueostomía simultánea la mortalidad puede alcanzar el 29 % de los pacientes, con recidiva tumoral local sintomática frecuente.⁴²

La QT, la RDT o la cirugía utilizadas por separado rara vez logran el control de esta enfermedad. Por esta razón un sinnúmero de autores han ideado, diseñado y aplicado múltiples combinaciones de estas 3 armas terapéuticas con su empleo conjunto y simultáneo en el marco de un tratamiento multimodal agresivo.^{39,45,46} Este método está indicado por excelencia en los CAT voluminosos, localmente avanzados, con el objeto de lograr la máxima reducción posible del volumen tumoral, para permitir y facilitar la cirugía. La razón para combinar la QT y la RDT de forma simultánea es que la toxicidad de cada una de ellas no se superpone completamente una a la otra con las dosis utilizadas, mientras que la asociación de ambas mejora el efecto tumoricida. Como resultado del tratamiento multimodal muchos de los casos que inicialmente son irresecables, se hacen reseca- bles y puede hacerse exéresis radical macroscópica. Con este método se logra un mayor número de remisiones completas del tumor cervical, se disminuye la recidiva local posquirúrgica, se obtiene un mayor control de la enfermedad a largo plazo, para

algunos autores mayor del 68 %, algunos pacientes alcanzan una sobrevida mayor de 2 años, y muy pocos mayor de 5 (24 %) años.^{39,42} La toxicidad del método es su principal factor limitante.⁴² Es inefectivo frente a las metástasis distantes, las que constituyen la causa de muerte de estos pacientes a pesar del buen control local que pueda haberse alcanzado.

Se sabe que la administración terapéutica de I131 no influye en modo alguno durante los CAT.^{47,48} Su uso sólo está justificado cuando coexisten un CAT y un CDT, para hacer el tratamiento adyuvante posquirúrgico de este último.

La piedra angular en la profilaxis de este cáncer es hacer tratamiento correcto y enérgico de las enfermedades tiroideas que la preceden, y así, evitar tan abominable cáncer. Aunque no existe un tratamiento estándar no deben escatimarse esfuerzos para controlar la enfermedad localmente, para evitar la muerte por asfixia o la ulceración del tumor en la piel, incluso en pacientes bien seleccionados con metástasis a distancia, para así mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Deben crearse citostáticos y métodos de RDT más eficaces y menos tóxicos. Hasta el momento sólo el empleo del tratamiento multimodal agresivo ha logrado el control local de la enfermedad a largo plazo, y un aumento multimodal agresivo ha logrado el control local de la enfermedad a largo plazo, y un aumento en la sobrevida. Las direcciones y esfuerzos de investigaciones futuras deben encaminarse a desentrañar el genoma de estos tumores, para mediante la terapia génica modificar las alteraciones genéticas que lo originan y prevenir su aparición, en lugar de actuar sobre la consecuencia de dichas alteraciones, es decir el CAT ya expresado clínicamente, como lo hacemos actualmente.

SUMMARY

Thyroid anaplastic carcinoma is one of the well-known and more aggressive tumors. Drug therapy, radiotherapy or surgery, applied in an independent way, are practically ineffective in the treatment with curative intention, but each of them can offer different grades of palliation. Although there is not a standard therapeutics, the aggressive combined modality treatment allow us to obtain better results. The main goal of the therapeutic effort should be the achievement of the local cervical control of the disease to avoid death from asphyxia and, secondly, to prolongue life, which almost invariably ends as a cause of extensive metastatic disease. At present, the proper and energetic treatment of the diseases causing it, mainly the differentiated carcinomas of this gland, are the best prophylaxis of this so abominable cancer.

Subject headings: THYROID NEOPLASMS/surgery; THYROID NEOPLASMS/radiotherapy; THYROID NEOPLASMS/drug therapy; COMBINED MODALITY THERAPY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demeter JG, Jong SA de Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;110:956-63.
2. Nel CJ Heerden JA van Goellner JR, Gharib H, Conahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:51-8.
3. Fujikawa M, Okamura K, Sato K, Asano T, Yamasaki K, Hirata T, et al. Anaplastic transformation of a papillary carcinoma of the thyroid in a patient with Grave's disease with a varied activity of thyrotropin receptor. *Thyroid* 1998;8(1):53-8.
4. *Thyroid Gland*. En: Ackerman LV. Ed. *Surgical Pathology*. 9. ed. St. Louis: CV Mosby, 1999:391-447.
5. Kapps DS, Li Volsi VA, Sanders MM. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer. Ethiological considerations. *Yale J Biol Med* 1982;55:521-8.
6. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol* 1999;16(1):64-9.
7. Brindges AB, Davis RR, Newton RW, Mc Neill GP. Anaplastic carcinoma of the thyroid in a patient receiving radioiodine therapy for amiodarone- induced thyrotoxicosis. *Scott Med J* 1989;34(3):471-2.
8. Gorowsky T, Gabryelewicz MB, Jastrzebska H. Anaplastic thyroid carcinoma developed after treatment of a "hot" thyroid nodule with radioiodine. *Endokrynol Pol* 1992;43(3):308-13.
9. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:9-14.
10. Williams ED. Mechanisms and pathogenesis of the thyroid cancer in animals and man. *Mutat Res* 1995;333(1-2):123-9.
11. Brocheriou C. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46(1-2):97-93.
12. Zou M, Shi Y, Al-Sedairy S, Farid NR. High levels of Nm23 gene expression in advanced stage of thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1993;68:385-8.
13. Stringer BM, Rowson JM, Parkar MH. Detection of H-RAS oncogene in human thyroid anaplastic carcinomas. *Experientia* 1989;45:372-6.
14. Hoang-Vu C, Dralle H, Scheumann G. Gene expression of differentiation and dedifferentiation markers in normal and malignant human thyroid tissues. *Exp Clin Endocrinol* 1992;100:51-6.
15. Komoike Y, Tamaki Y, Sakita I, Tomita N, Ohue M, Sekimoto M. Comparative genomic hybridization defines frequent loss on 16p in human anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14(6):1157-62.
16. Hemmer S, Wasenius VM, Knuutila S, Franssila K, Joensuu H. DNA copy number changes in thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999;154(5):1539-47.
17. Osaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Ito K. Anaplastic transformation of papillary thyroid carcinoma in recurrent disease in regional lymph nodes: a histologic and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1999;70(1):45-8.
18. Samaan NA, Ordoñez NG. Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1990;19(3):637-48.
19. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135-58.
20. Was SK, Chan JK, Tang SK. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1996;105:388-93.

21. Blasius S, Edel G, Grüner J. Anaplastic thyroid carcinoma with osteosarcomatous differentiation. *Pathol Res Pract* 1994;190:507-12.
22. Basolo F, Pollina L, Fontanini G. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma; correlation with bcl-2 and p53 protein expression. *Br J Cancer* 1997;75:537-41.
23. Us –Krasovec M, Golouh R, Aursperg M, Besic N, Ruparic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1996;40(5):953-8.
24. Einhorn J, Franzén S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. *Acta Radiol* 1962;58:321-36.
25. Lo CY, Lam CY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999;177(4):337-9.
26. Martins RG, Caplan RH, Lambert PJ, Rooney B, Kiskan WA. Management of thyroid cancer of follicular origin. *J Am Coll Surg* 1997;185(4):388-97.
27. Hadar T, Mor C, Shevro J. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:511-6.
28. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1990:135-59.
29. Gahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(4):531-7.
30. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SL. Prognosis and treatment of brain metastasis in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82(11):3637-42.
31. Nasief K, Naslund I, Auer G. Cytomorphologic and cytochemical analysis in the differential diagnosis of cervical epithelial lesions. *Anal Quant Cytol* 1984;6:196-200.
32. Onaran Y, Tezelman S, Gurel M, Terzioglu T, Oguz H, Tanakol R. The value of DNA content in predicting the prognosis of thyroid carcinoma in an endemic iodine deficiency region. *Acta Chir Belg* 1999;99(1):30-5.
33. Satake S, Sugawara I, Watanabe M, Takami H. Lack of point mutation of human DNA topoisomerase II in multidrug resistance anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Cancer Lett* 1997;116(1):33-9.
34. Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP. *Eur J Cancer* 1996;32A:945-57.
35. Osawa Y, Yoshida A, Asaga T, Kawahara S, Yanoma S. In vitro chemosensitivity test for seven undifferentiated thyroid carcinoma cell lines using MTT assay. *Gan to Kagaku Ryoho* 1996;23(4):471-6.
36. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8(8):715-26.
37. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50(11):33-8.
38. Namba H, Hara T, Tukazaki T, Migita K, Ishikawa N, Ito K, et al. Radiation-induced G1 arrest is selectively mediate by the p53-WAF1/Cip pathway in human thyroid cells. *Cancer Res* 1995;55(10):2075-80.
39. Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996;18(1):36-41.
40. Junor EJ, Paul J, Reed MS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(2):83-8.
41. Millburn L, Ameen D. The place of ionizin radiation in the treatment of thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13(1):109-13.
42. Schermann GF, Wegener G, Dralle H. Radical surgical intervention with conventional radiation versus multimodality therapy protocol in undifferentiated thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102(9):271-3.
43. Melliere DJ, Ben Yahia NE, Bequemin JP, Lange F, Boulahdour H. Thyroid carcinoma with tracheal or esophageal involvement: limited or maximal surgery? *Surgery* 1993;113(2):166-72.
44. Holting T, Meyber H, Buhr H. Status of tracheostomy in the treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102(9):264-6 .
45. Tenvall J, Lundell G, Hallquist H, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 1994;74(4):1348-54 .
46. Visset J, Chigot JP. Therapeutic approaches of differentiated and nondifferentiated cancer of the thyroid. *J Chir* 1998;135(5):212-6 .
47. Sirra M, Gamboa DA, Herrera MF, Barredo PB, Barrera AC de la, Llorente L, et al. Carcinoma anaplásico de tiroides en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Subirán." *Rev Invest Clin* 1997;49:97-103.
48. Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol metabol Clin North Am* 1996;25(1):49-68 .

Recibido: 9 de junio del 2000. Aprobado: 27 de julio del 2000.

Dr. *José Luis Guerra Mesa*. Servicio de Cirugía Esplácnica. Departamento de Cirugía. Instituto de Oncología y Radiobiología, F y 29, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.