

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN LOS CARCINOMAS ANAPLÁSICOS DE TIROIDES*

Dr. José Luis Guerra Mesa¹ y Dr. Juan R. Cassola Santana²

RESUMEN

Se reporta que el carcinoma anaplásico del tiroides (CAT) es una de las neoplasias más malignas que afectan al ser humano, con una supervivencia menor de 6 meses posterior al diagnóstico. El objetivo de este trabajo es analizar la forma de presentación, el tratamiento multimodal y la evolución de los pacientes con CAT en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se estudiaron 25 pacientes que padecían CAT entre diciembre de 1967 y diciembre de 1997 en el Servicio de Cirugía Esplácnica de dicho centro, los que fueron atendidos íntegramente (diagnóstico, tratamiento, seguimiento y deceso). El diagnóstico positivo se hizo mediante citología aspirativa con aguja fina. El tratamiento consistió en una combinación de radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes más cirugía. La edad promedio de los pacientes fue de 64 años (rango 55-70); la relación hombre-mujer, de 1:1,5 y la frecuencia de la enfermedad de 4,6 %. La forma de presentación más frecuente fue un rápido crecimiento de la glándula asociado con dolor cervical, disfonía, disnea y disfagia. La invasión a estructuras vecinas, las metástasis a distancia y las metástasis ganglionares cervicales regionales estuvieron presentes en el 68, el 32 y el 20 % de los casos, respectivamente al momento del diagnóstico. Se logró resección completa en 7 pacientes y parcial en 10. No ocurrió mortalidad quirúrgica. El tipo histológico más frecuente fue el CAT de células fusiformes. La supervivencia de los pacientes a los cuales se les practicó resección completa del tumor fue de 24 meses como promedio.

DeCS; NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/cirugía; NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/radioterapia; NEOPLASMAS DE LA TIROIDES/quimioterapia; TERAPIA COMBINADA, METASTASIS DEL NEOPLASMA.

El carcinoma anaplásico del tiroides (CAT) es una de las neoplasias malignas más devastadoras 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 del tiroides, con una supervivencia menor de 6 meses posterior al

* Trabajo presentado en el XIII Congreso Latinoamericano de Cirugía (FELAC) y XIII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Palacio de las Convenciones, Ciudad de La Habana, Cuba, del 20 al 24 de septiembre de 1999.

¹ Especialista de I Grado en Cirugía General.

² Especialista de II Grado en Cirugía General. Asistente.

diagnóstico, y menos del 10 % de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo.¹

El cuadro habitual de presentación es el de un tumor cervical de crecimiento rápido y progresivo que provoca dolor cervical, disfonía, disfagia y disnea con infiltración de las estructuras vecinas de manera temprana en su evolución, y conduce a la muerte por asfixia.^{2,3} Las metástasis a distancia a menudo están presentes en el momento del diagnóstico.

El objetivo de este trabajo es analizar la forma de presentación, el tratamiento multimodal y la evolución de los pacientes con CAT en nuestro Centro.

MÉTODOS

Se estudiaron 25 pacientes con CAT, tratados en el Servicio de Cirugía Esplácnica del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) entre diciembre de 1967 y diciembre de 1997, los que fueron atendidos íntegramente (diagnóstico, tratamiento, seguimiento y deceso) en dicha Institución. Se analizaron sus características generales, formas de presentación, tratamiento multimodal, complicaciones y evolución. La evaluación de la extensión de la enfermedad se realizó mediante el examen físico, la laringoscopia indirecta, la radiografía de tórax, la tomografía axial computadorizada de tórax y mediastino, la ecografía hepática y la gammagrafía ósea. El diagnóstico positivo se hizo con la citología aspirativa con aguja fina (CAAF) antes de iniciar el tratamiento, y el diagnóstico definitivo se confirmó con el análisis de biopsias por inclusión en parafina de especímenes quirúrgicos de los pacientes operados. Se utilizó un esquema terapéutico que consistió en quimioterapia (QT) radiosensibilizadora, radioterapia (RDT) y cirugía de extensión variable. Se admi-

nistró bleomicina en dosis de 5 mg/día más 5-fluorouracilo en dosis de 500 mg cada segundo día por vía endovenosa a 13 pacientes, y adriamicina en dosis de 25 mg/m² de superficie corporal semanal a 12 enfermos, simultáneamente con la RDT. Se aplicó RDT preoperatoria con Co 60, 30 Gy durante 3 semanas, con campos de irradiación sobre cuello, fosas supraclaviculares y mediastino superior. A continuación se realizó cirugía, y RDT posoperatoria de 15 Gy sobre el lecho quirúrgico. A los pacientes con metástasis a distancia al momento del diagnóstico se les planificó QT más RDT como tratamiento único, y sólo se les efectuó cirugía a aquéllos que requirieron resección del tumor para descompresión traqueal y/o traqueostomía por asfixia.

RESULTADOS

La forma de presentación más frecuente fue una masa en la región anterior del cuello, con crecimiento rápido y progresivo.

La edad promedio de los pacientes fue de 64 años (rango 55-70 años), la relación hombre-mujer fue de 1:1,5 (H - 10, M - 15), y la frecuencia el 4,6 %.

La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico fue de 36 días, el síntoma más común al momento del diagnóstico, la disfagia (tabla 1) y el bocio difuso, la lesión tiroidea más frecuente (tabla 2). La consistencia de todas las lesiones era pétreas. Nueve casos (36 %) padecían bocio nodular no tóxico de largo tiempo de evolución. Se halló invasión a las estructuras vecinas en 17 pacientes (68 %), metástasis a distancia en 8 enfermos (32 %) y metástasis ganglionares cervicales regionales en 5 casos (20 %) al momento del diagnóstico. Algunos de los pacientes presentaron combinaciones de estos 3 estados mórbidos, y varias estructuras vecinas infiltradas a la vez

(tablas 3 y 4). Diecisiete pacientes fueron operados con intención exéretica (tabla 5). Se logró resección completa en 7 casos. A 2 de estos 7 enfermos se les hizo resección intencionada de uno de los nervios recurrentes por infiltración tumoral de él. En 3 de los 10 pacientes a los que se les practicó resección parcial, el proceder se complementó con traqueostomía. Las 5 traqueostomías restantes fueron hechas al grupo de pacientes con metástasis a distancia, por asfixia compresiva o por infiltración tumoral sintomática de la tráquea, en algún momento de su evolución. Un paciente presentó hipocalcemia posoperatoria transitoria que se controló con vitamina D y calcio. Otros 4 pacientes desarrollaron mucositis (boca y esófago) por la combinación de la RDT más QT; 2 requirieron nutrición parenteral total y los otros 2 gastrostomía temporal para alimentación; estos 4 pacientes demoraron en completar el tratamiento neoadyuvante. Se hicieron otras 2 gastrostomías por sonda a cada uno de los pacientes con disfagia por infiltración tumoral del esófago. En 2 casos con traqueostomía hubo demora en el tratamiento radiante posoperatorio por ci-

TABLA 1. *Síntomas*

Tipo	No. de pacientes	%
Disfagia	8	32
Dolor cervical	7	28
Disfonía	6	24
Disnea	2	8

TABLA 2. *Localización de la lesión en el tiroides*

	No. de pacientes	%
Ambos lóbulos	10	40
Lóbulo izquierdo e istmo	6	24
Lóbulo derecho e istmo	5	20
Lóbulo derecho	3	12
Lóbulo izquierdo	1	4
Total	25	100

TABLA 3. *Invasión a estructuras vecinas*

Estructura invadida	No.	%
Músculos pretiroideos	9	41
Tráquea	8	36
Nervio recurrente	6	27
Paquete vascular del cuello	5	22
Esófago	2	9

TABLA 4. *Metástasis distantes*

Órgano	No. de pacientes
Pulmón y mediastino	3
Pulmón bilateral	1
Esternón	1
Costillas	3
Glándula suprarrenal	2

TABLA 5. *Operaciones*

Tipo	No.
Resección parcial	10
Traqueostomía	8
Tiroidectomía total más disección radical de cuello	5
Tiroidectomía total	2

catrización deficiente de la herida. Todos los pacientes completaron el esquema terapéutico. No hubo mortalidad quirúrgica.

Todos los tumores pertenecían al grupo de células grandes; 12 (48 %) estaban constituidos por células fusiformes, 8 (32 %) por células gigantes y 5 (20 %) por células claras. Se tipificaron mediante inmunohistoquímica al reaccionar positivamente frente a la vimentina y la citoqueratina. La concurrencia de CAT con carcinoma papilar se diagnosticó en 3 tumores, pero en todos el componente anaplásico constituyó más del 50 % del tumor.

Todos los pacientes con metástasis a distancia fallecieron entre 4 y 6 meses posteriores al diagnóstico. Los pacientes a los que se les practicó resección parcial y que-

dó tumor residual macroscópico fallecieron entre 12 y 14 meses posteriores a la operación y 2 de ellos presentaron recidiva local. La supervivencia en el grupo de resección completa alcanzó los 24 meses como promedio y con control locorregional de la enfermedad. Ningún paciente murió por asfixia o por ulceración del tumor en la piel. Ningún enfermo alcanzó los 5 años de supervivencia. Al momento de la presente publicación todos los pacientes han fallecido como consecuencia de enfermedad diseminada.

DISCUSIÓN

La mayor incidencia de los CAT ocurre entre la séptima y octava décadas de la vida, sólo 2 de nuestros pacientes eran menores de 60 años. La distribución por edad y sexo de nuestros casos concuerda con otros reportes de la literatura médica.¹⁻³ SC han identificado diversos factores o estados patológicos que preceden a la aparición de un CAT, como es el caso de padecer un bocio, generalmente multinodular, durante largo tiempo,^{4,5} y también la asociación de carcinomas diferenciados del tiroides (CDT) con CAT,⁶ o la formación de un CAT originado a partir de un CDT.⁷⁻⁹ En nuestro estudio, 9 (36 %) pacientes padecían bocios multinodulares, y se diagnosticó la concurrencia con carcinoma papilar en otros 3 pacientes. Esto último confirma la opinión de muchos autores que señalan al CAT como el resultado final de la desdiferenciación de un CDT silente de largo tiempo de evolución, determinado por 2 factores principales, la estimulación de su crecimiento mediado por elevaciones sostenidas de la TSH, y la mutagénesis con la participación de los oncogenes *ret* y *ras*, así como alteraciones del gen supresor tumoral *p53* involucrado en la progresión de un adenoma hasta un carcinoma indiferenciado.^{9,10}

Asimismo, el estudio de los mecanismos moleculares genéticos mediante méto-

dos 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.¹¹

Los 2 esquemas de QT más RDT neoadyuvantes lograron la reducción del volumen tumoral cervical, lo que permitió algún tipo de resección en 17 pacientes; pero el número de casos es muy escaso para ofrecer conclusiones definitivas en cuanto a la superioridad de uno de estos esquemas, aunque las complicaciones del tipo de mucositis sólo se mostraron en el grupo de pacientes tratados con la combinación de 5-fluorouracilo más bleomicina, por lo que parece que el modelo de monoquimioterapia que utiliza adriamicina es menos tóxico. Algunos autores señalan a la adriamicina como droga única más efectiva contra los CAT^{12,13} y más recientemente al paclitaxel.¹⁴ Cuatro pacientes no presentaron reactividad frente a ningún marcador inmunohistoquímico, lo que puede explicarse por el alto grado de indiferenciación de dichos tumores.¹⁵ Los estudios gammagráficos posoperatorios y evolutivos realizados en los 3 casos de asociación de CAT con CDT de tipo papilar no mostraron captación del radiofármaco que sugiriera metástasis o recidivas en el lecho quirúrgico derivadas de la porción papilar de estos tumores, por lo que no fue necesario hacer tratamiento adyuvante con I_{131} en estos enfermos. El tratamiento multimodal logró la reducción del tumor cervical en los pacientes con metástasis a distancia, pero no se observó ningún tipo de respuesta en estas últimas, observación ésta hecha también por otros autores.¹² Dicha remisión fue temporal, y posteriormente el tumor cervical creció nuevamente, es por esta razón que en los casos que sólo presentan enfer-

medad locorregional debe realizarse la cirugía en el momento de máxima reducción tumoral cervical, lo que se logra generalmente después de la tercera semana del tratamiento multimodal. Los pacientes que evolucionaron mejor y alcanzaron una supervivencia mayor fueron aquéllos que tenían tumores de menos de 6 cm de diámetro, y en los que se logró resección quirúrgica macroscópica completa. La cirugía, la RDT o la QT utilizadas por separado rara vez logran el control de esta enfermedad.^{16,17} Sólo el empleo conjunto y simultáneo de estas 3 modalidades terapéuticas, en el marco de un tratamiento multimodal agresivo, ha conseguido el control de la enfermedad locorregional y el aumento de la supervivencia.^{12,13,18,19} Este enfoque terapéutico incluye más recientemente a la RDT hiperfraccionada, de la cual se invoca superioridad en relación con la RDT convencional.^{13,20} 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 puede mejorar el efecto tumoricida.

En la actualidad, lo más importante en nuestra opinión es hacer el diagnóstico temprano con el tratamiento correcto y enérgico de las afecciones tiroideas que preceden la aparición de un CAT, en especial los CDT, para de este modo hacer profilaxis de tan abominable cáncer.

Aunque los pacientes raramente pueden ser curados, 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. Por medio del tratamiento multimodal, puede lograrse el control local de la enfermedad sin toxicidad severa y en una alta proporción de casos. Como resultado de la QT y la RDT neoadyuvantes, muchos de los casos que inicialmente son irresecables se hacen resecables, y puede hacerse exéresis radical macroscópica. El tratamiento multimodal de los CAT es posible y efectivo independientemente del estado localmente avanzado de la enfermedad.

SUMMARY

Thyroid anaplastic carcinoma (TAC) is one of the most malignant neoplasias affecting the human being, with a survival of less than 6 months after diagnosis. The aim of this paper is to analyze its form of presentation, combined modality treatment and the evolution of those patients presenting with TAC at the National Institute of Oncology and Radiobiology. We studied 25 patients with TAC from December, 1967, to December, 1997, at the Splanchnic Surgery Service of this center, where these patients received comprehensive attention (diagnosis, treatment, follow-up and death). The positive diagnosis was made by fine needle aspiration biopsy cytology. The treatment consisted of neoadjuvant radiotherapy and drug therapy plus surgery. Average age of patients was 64 years (range 55-70), the male/female ratio was 1:1.5 and disease frequency was 4.6 %. The most common form of presentation was a fast enlargement of the gland associated with cervical pain, dysphonia, dyspnea and dysphagia. Invasion to adjacent structures, distant metastases and regional cervico-ganglionic metastases were present in 68 %, 32 % and 20 % of the cases, respectively, at the moment of diagnosis. Complete resection was achieved in 7 patients and partial in 10. There was no surgical mortality. The most frequent histologic type was the fusiform cell TAC. The average survival of the patients that underwent complete resection of the tumor was 24 months.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldinger KA, Samaan NA, Ibañez ML, Hill CS. Anaplastic carcinoma: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978;41:2267-75.
2. Nel CJ, Heerden JA van, Goellner JR, Gharib H, Mc 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. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic Thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;110:956-63.
4. Shaw JD, Dodds P. Carcinoma of the thyroid gland in Auckland, New Zealand. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:27-32.
5. Rieger R, Pimp LW, Momey S, Rettenbacher L, Galván G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1985;106:6-10.
6. Sierra 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;49:97-3.
7. Kapp DS, LiVolsi VA, Sanders MM. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer. Ethiological considerations. *Yale J Biol Med* 1982;55:521-8.
8. 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.
9. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: A therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol* 1999;16(1):64-9.
10. Williams DE. Mechanism and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man. *Mutat Res* 1995;333(1-2):123-9.
11. Komoike Y, Tamaki Y, Sakita Y. Comparative genomic hybridization defines frequent loss on 16p in human anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14(6):1157-62.
12. 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.
13. Austin JR, el-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers. II. Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcomas, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4):611-27.
14. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8(8):715-69.
15. Brochierou C. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46(1-2):87-9.
16. Lu WT, Lin JD, Huang HS, Chao TC. Does surgery improve survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(5):728-31.
17. Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, Maruyama H, Nakano Y, Tamaki Y. Chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17(4):2757-62.
18. Taguchi T, Shiba E, Izukura M, Kimoto Y, Tanji Y, Takai S. Therapeutic strategy for anaplastic carcinoma and malignant lymphoma of the thyroid. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21(10):1593-9.
19. Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996;18(1):36-41.
20. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50(1):33-8.

Recibido: 2 de mayo del 2000. Aprobado: 27 de julio del 2000.

Dr. *José Luis Guerra Mesa*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, F y 29, Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.