

# ¿Cómo enfrentarnos al carcinoma anaplásico tiroideo?

*Coping with anaplastic thyroid carcinoma*

Martínez Mojarro R, Escobresca Suárez I, Utrera González A, Balongo García R

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## RESUMEN

El temido cáncer anaplásico tiroideo representa un tumor de alta malignidad y letalidad, rápido crecimiento y mal pronóstico con escasos meses de supervivencia al diagnóstico dada su gran capacidad metastásica tanto linfática como hemática, siendo casi constante la aparición de adenopatías metastásicas al diagnóstico. No obstante, la letalidad de este tipo tumoral no se confina únicamente a la capacidad metastásica, sino a la capacidad invasiva local.

Por lo general se trata de un tumor indiferenciado de células grandes que se divide según el tipo celular predominante (carcinoma de células escamosas, de células gigantes y de células fusiformes). Su prevalencia lo sitúa en el 0,9-9,8% de todos los cánceres tiroideos, y aparece mayormente en mujeres de edades comprendidas entre los 65-75 años.

Al diagnóstico aparece en la mayoría de los casos como una tumoración cervical pétreo con síntomas compresivos o infiltrativos asociados y con diseminación tumoral, por lo que supone el cáncer tiroideo de peor pronóstico dado su carácter biológico, describiéndose en series recientes una supervivencia del 30% a los seis meses y del 20% a los doce meses.

Todo esto implica que el carcinoma anaplásico tiroideo supone un tumor de gran complejidad en cuanto al manejo y al tratamiento quirúrgico, que por lo general va a ser de carácter paliativo.

**Palabras clave:** cáncer tiroideo, tumoración cervical pétreo, metástasis, cirugía paliativa.

## INTRODUCCIÓN

### Diagnóstico

### Clínica

El 85% de los pacientes presentan al diagnóstico una masa tiroidea dura, fija y bilateral de rápido crecimiento que puede provocar dolor, sensibilidad, eritema, calor local, compresión o invasión del tracto digestivo y/o respiratorio superior y que puede generar desviación traqueal, parálisis de cuerdas vocales o estridor.

Se manifiesta clínicamente como disnea (35%), disfagia (30%), ronquera (25%), tos (25%) y en algunos casos hemoptisis. En un grupo reducido de pacientes el rápido crecimiento produce tiroiditis con síntomas de hipertiroidismo y dolor cervical.

La diseminación regional o a distancia está presente al diagnóstico en el 90% de los pacientes aproximadamente; en raras ocasiones el

### CORRESPONDENCIA

Rocío Martínez Mojarro  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez  
21005 Huelva  
[rommojarro@gmail.com](mailto:rommojarro@gmail.com)

XREF

### CITA ESTE TRABAJO

Martínez Mojarro R, Escobresca Suárez I, Utrera González A, Balongo García R. ¿Cómo enfrentarnos al carcinoma anaplásico tiroideo?. Cir Andal. 2020;31(3):242-47. DOI: 10.37351/2020313.5

paciente con diagnóstico de cáncer anaplásico tiroideo no presenta afectación metastásica, que puede ser o no evidente al diagnóstico.

En cuanto a la diseminación regional las localizaciones frecuentemente afectadas son la grasa y músculos peritiroideos, ganglios linfáticos cervicales, laringe, tráquea, esófago, lengua y grandes vasos cervicales y mediastínicos.

Las metástasis a distancia están presentes en el 15-50% de los pacientes al diagnóstico. Los órganos donde más metastatiza el carcinoma anaplásico son los pulmones (90%), seguido de la afectación ósea (5-15%) y cerebro (5%). Otras localizaciones menos frecuentes son piel, hígado, riñones, páncreas, corazón y suprarrenales.

### Pruebas de imagen

Según las recomendaciones de la guía ATA para el manejo de los pacientes con carcinoma anaplásico tiroideo generalmente se obtiene de inicio una ecografía cervical, que puede orientar el diagnóstico y la extensión locorregional. Se debe completar con un PET de cuello a pelvis y con RMN cerebral o TAC craneal. Si el PET no está disponible se puede realizar un TAC o RMN de cuello a pelvis.

La ecografía cervical en estos pacientes no es específica para el diagnóstico ya que no es capaz de distinguir entre tumor intratiroideo benigno o maligno (ambos son hipocóicos), aunque la evidencia de afectación extratiroidea es muy sugestiva de patología maligna.

### PAAF

Aporta el diagnóstico de certeza, además sirve para realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores cervicales de rápido crecimiento con diferente tratamiento y mejor pronóstico (linfomas, tiroiditis, carcinoma medular tiroideo, etc.).

La BAG o la biopsia quirúrgica son necesarias cuando la PAAF muestra material necrótico o inflamatorio y persiste alta sospecha de malignidad.

El diagnóstico anatomopatológico permite conocer el subtipo celular predominante, pudiendo clasificar el carcinoma anaplásico en tres categorías: carcinoma de células escamosas, de células gigantes y de células fusiformes. Existe un cuarto subtipo celular, dando lugar al denominado carcinoma paucicelular. Las distintas variantes no han demostrado diferencias en cuanto al pronóstico, excepto en el tipo paucicelular, el cual afecta por lo general a pacientes más jóvenes y suele ser más indolente.

Además, también puede demostrar la asociación con cánceres tiroideos diferenciados, típicamente la asociación con carcinoma papilar tiroideo, lo cual puede variar el manejo y el pronóstico.

En todos estos tumores debe realizarse un estudio inmunohistoquímico que aportará datos para realizar un diagnóstico diferencial correcto. Son útiles los estudios de mutación genética para determinar el estado del gen BRAF, TSC1, TSC2, ALK y NTRK lo cual guiará el manejo con agentes quimioterápicos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Marcadores inmunohistoquímicos útiles para el diagnóstico de carcinoma anaplásico tiroideo.

Sylmmunohistochemical marker	DTC	MTC	ATC	SCC	LYMPHOMA
Pankeratin (AE1/AE3)	+	+	+/-	+	-*
High molecular weight keratins	+(PTC) -(FTC)	-	-/+	+	-
TTF-1	+	+/-	-/+	-	-
PAX8	+	+/-	+/-	-	+/-
Thyroglobilin	+	-	-	-	-
Synaptophysin	-	+	-	-	-
Chromogranin	-	+	-	-	-
Calcitonin	-	+	-	-	-
CEA	-	+	-	-	-
P53	-(rare) +	-	+	+/-	+/-
E-cadherin	+		-	+	-
B-catenin	Membranous		Nuclear or -		+/- (nuclear)
CD45					+

[fn] \* ATC: anaplastic thyroid carcinoma; CD45: protein tyrosine phosphatase receptor type C; CEA: carcinoembryonic antigen; DTC: differentiated thyroid carcinoma; FTC: follicular carcinoma; MTC: medullary thyroid carcinoma; P53: cellular tumor antigen p53 or tumor protein p53; PAX8: paired box protein Prax 8 or paired box 8; PTC: papillary thyroid carcinoma; SCC: squamous cell carcinoma; TTF-1: thyroid transcription factor 1; +: positive; -:negative; +/-: usually positive, often negative; -/+ : usually negative, may be positive. \*Plasmablastic lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, and very rarely some diffuse large B cell lymphomas can express cytokeratin that is detected by AE1/AE3 cytokeratin monoclonal antibodies. PAX8 was detected by immunohistochemistry in normal B cells, but was not studied in lymphoma. It is very likely that various lymphomas expres PAX8.

### Formas de presentación

El diagnóstico de esta patología se puede dividir en cuatro escenarios distintos:

1. Pacientes con bocio multinodular preexistente que experimentan rápido crecimiento del tamaño tiroideo (ocurre en el 50% de estos pacientes aproximadamente).
2. Pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides previo que presentan recidiva o evolución hacia cáncer anaplásico mediante un proceso de dediferenciación celular (aproximadamente el 20% han presentado cáncer diferenciado de tiroides previamente, y del 20-30% presentan cáncer diferenciado tiroideo sincrónico).
3. Pacientes sin patología tiroidea previa con aparición brusca de carcinoma tiroideo.
4. Pacientes con manifestación inicial de metástasis a distancia.

### Estadíaaje

En el consenso de 2017 de la UICC y AJCC se elaboró la octava clasificación TNM para el estadíaaje del carcinoma anaplásico tiroideo (Tablas 2-5):

**Tabla 2. Primary tumors (T).**

Papillary, follicular, poorly differentiated, Hürthle cell and anaplastic thyroid carcinoma	
T category	T criteria
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T1</b>	no evidence of primary tumor
<b>T1a</b>	Tumor ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T1b</b>	Tumor ≤1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T2</b>	Tumor >1 but ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T3</b>	Tumor >2 but ≤4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T3a</b>	Tumor >4 cm limited to the thyroid
<b>T3b</b>	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscle (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
<b>T4</b>	Includes gross extrathyroidal extension beyond the strap muscles
<b>T4a</b>	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
<b>T4b</b>	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size

Note: all categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).

**Tabla 3. Regional lymph nodes (N).**

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>N0a</b>	One or more cytologically confirmed benign lymph nodes
<b>N0b</b>	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis to regional nodes
<b>N1a</b>	Metastasis to level VI or VII (petracheal, paratracheal, or prelaryngeal /Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease.
<b>N1b</b>	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV or V) or retropharyngeal lymph nodes

**Tabla 4. Distant metastasis (M).**

M category	M criteria
<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>M1</b>	Distant metastasis

**Tabla 5. Prognostic state groups.**

Anaplastic			
When T is..	And N is...	And M is ...	The the stage group is...
T1-T3a	N0/Nx	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Any N	M0	IVB
T4	Any N	M0	IVB
Any T	Any N	M1	IVC

### ¿EXISTEN FACTORES ASOCIADOS A MEJOR PRONÓSTICO?

- Afectación unilateral
- Ausencia de extensión extratiroidea y de adenopatías patológicas
- Ausencia de disnea como síntoma inicial
- Tamaño <5 cm
- Edad <60 años
- Sexo femenino
- Tratamiento combinado de cirugía y radioterapia.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Una vez realizado el diagnóstico, se debe realizar un correcto estadiaje de la enfermedad según la clasificación TNM para evaluar la situación de cada paciente y el pronóstico de la enfermedad:

- Estadio IV-A/IV-B reseccables
- Estadio IV-B irreseccables
- Estadio IV-C metastásicos

Esta labor suele realizarla el endocrinólogo encargado del paciente, el cual pone en marcha un plan multidisciplinar que puede involucrar a cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos y, frecuentemente, unidades de cuidados paliativos.

Se debe individualizar cada caso y en todos ellos tener en cuenta el deseo de cada paciente. El plan terapéutico debe iniciarse rápidamente, es más, la estadificación completa no debe demorar el inicio del tratamiento, teniendo en cuenta que puede cambiar el manejo posteriormente.

El mal pronóstico de este tipo tumoral lo hace poco candidato a tratamiento curativo, siendo el manejo paliativo el tratamiento de elección.

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que evalúen las estrategias terapéuticas de este tipo tumoral. La mayoría de las recomendaciones tanto de la guía ATA como las de la NCCN están basadas en series de casos y en la experiencia clínica.

La resección del tumor seguida de radioterapia local y quimioterapia pueden prolongar la supervivencia. Algunos casos inicialmente avanzados consiguen ser rescatables quirúrgicamente tras tratamiento neoadyuvante.

En la mayoría de los casos el gesto quirúrgico estará dirigido a la descompresión traqueal, ya que en menos del 50% de los casos se puede realizar una cirugía paliativa.

### Escenarios clínicos

- Tumor tiroideo localizado o localmente avanzado (Estadio IV-A/IV-B): se recomienda la resección completa seguida de adyuvancia con quimio-radioterapia.
- Tumor localmente avanzado inoperable (Estadio IV-B): en los pacientes que deseen tratamiento activo no paliativo se recomienda la quimio-radioterapia para control de la enfermedad local. En caso de que exista respuesta al tratamiento se puede plantear la opción quirúrgica.
- Tumor metastásico (Estadio IV-C): en estos casos no existe tratamiento curativo y el pronóstico es sombrío, siendo la supervivencia media de estos pacientes 4.2 meses desde el diagnóstico. El objetivo en estos pacientes consiste en paliar los síntomas y mantener la vía aérea y digestiva permeables, y este es el punto donde juega parte la cirugía paliativa.

En casos de metástasis óseas la radioterapia paliativa (menores dosis en un periodo corto de tiempo) suele ser útil para mejorar el dolor.

### El papel de la cirugía

La cirugía debe realizarse cuando el tumor esté localizado en la glándula o sea localmente avanzado pero técnicamente reseccable, que dependerá de las estructuras que invada. También debe permitir una exéresis completa o casi completa del tumor (R0/R1) con una morbilidad asumible.

La monitorización nerviosa durante esta cirugía sirve de gran ayuda, pudiendo estar el nervio invadido en el momento de la cirugía. Puede ayudar a predecir la necesidad de traqueostomía.

Tras la cirugía la supervivencia de algunos pacientes asciende a los dos años recibiendo tratamiento adyuvante.

En cuanto al tipo de resección:

- En tumores pequeños intratiroides está indicada la lobectomía ipsilateral, ya que la tiroidectomía total no ha demostrado prolongar la supervivencia y se asocia a mayor morbilidad.
- En casos en que coexista o se sospeche la coexistencia de un tumor anaplásico localizado con un tumor diferenciado de tiroides es preferible completar la tiroidectomía total asociando la linfadenectomía central y lateral. De esta forma se ofrece mayor posibilidad de resección completa y de tratamiento del carcinoma diferenciado tiroideo.

• Los casos en los que exista enfermedad localmente avanzada deben individualizarse en cuanto a la estrategia quirúrgica. La extensión de la cirugía dependerá del grado de infiltración de los tejidos circundantes. Las opciones quirúrgicas comprenden la lobectomía, la tiroidectomía total con márgenes amplios de tejido blando o la resección en bloque con preservación de la laringe, que debe realizarse siempre que se asegure una mínima morbilidad.

### Tratamiento combinado (radioterapia-quimioterapia)

Existe evidencia creciente del aumento de la supervivencia combinando el tratamiento radio-quimioterápico en estos pacientes. Sin embargo, el momento idóneo para el inicio de cada terapia es aún controvertido, sin que exista tratamiento combinado estándar actualmente.

Por norma general se recomienda en pacientes tras la cirugía o como tratamiento primario en pacientes inoperables. Los distintos escenarios en los que vamos a encontrarnos para ofrecer el tratamiento son:

- Pacientes con carcinoma anaplásico tiroideo localizado tras ser sometidos a cirugía para completar el tratamiento resectivo. No obstante el tratamiento adyuvante tras la resección de un carcinoma anaplásico intratiroides localizado de pequeño tamaño es controvertido, prefiriendo la mayor parte de los cirujanos un seguimiento estrecho.

• Pacientes con tumor localmente avanzado inoperable para control de la enfermedad. Tras ello se evaluará la respuesta y con ello la opción quirúrgica.

• Pacientes con enfermedad metastásica con buen performance status, sean sometidos o no a cirugía paliativa. El tratamiento en estos casos es paliativo, siendo el objetivo del tratamiento mantener permeable la vía aérea.

La radioterapia radical se debe ofrecer a pacientes en los que se consigue una resección R0/R1 sin enfermedad diseminada y con buen performance status (combinándola o no con quimioterapia), debiendo iniciarse tan pronto como el paciente se recupere de la cirugía (normalmente dos o tres semanas tras la cirugía).

En pacientes con una resección R2 o sin resección tumoral por enfermedad localmente avanzada sin metástasis a distancia, también ha demostrado aumentar la supervivencia. Sin embargo, administrada en monoterapia a dosis estándar en pacientes con enfermedad avanzada no aumenta la supervivencia.

La radioterapia hiperfraccionada (administra varias dosis diarias menores que la dosis convencional en un periodo total similar a la radioterapia estándar) parece aportar mejor control local de la enfermedad. En estudios con pacientes con enfermedad localmente avanzada, la radioterapia hiperfraccionada asociada a la doxorubicina (quimioterapia radiosensibilizante) parece permitir un aumento de la tasa de respuesta al 80%.

En muchos centros se ha cambiado la estrategia, prefiriendo la radioterapia de intensidad modulada para este tipo de cáncer. Este tipo de radioterapia ha supuesto un avance importante, ya que permite aumentar la dosis de radiación protegiendo los tejidos sanos.

Se debe ofrecer la radioterapia paliativa a pacientes con síntomas locales y pobre *performance status*.

En cuanto a la quimioterapia, existen diferentes modalidades. Se están estudiando distintos agentes quimioterápicos, entre ellos la

doxorubicina (el quimioterápico más utilizado en estos pacientes) sola o asociada a cisplatino; paclitaxel y lenvatinib. La existencia de mutaciones de los genes BRAF V600E y TSC2 está permitiendo el desarrollo de quimioterápicos dirigidos a estas mutaciones (dabrafenib y trametenib para BRAF V600E, everolimus para TSC2). También se está investigando la eficacia de la inmunoterapia combinada con otros agentes quimioterápicos con resultados prometedores.

Aunque no existan regímenes combinados estándar, los regímenes combinados comúnmente utilizados son:

- Doxorubicina semanal + radioterapia hiperfraccionada
- Docetaxel + Doxorubicina + radioterapia hiperfraccionada
- Cisplatino + Doxorubicina + radioterapia hiperfraccionada

Ejemplos de regímenes quimioterápicos adyuvantes/radiosensibilizantes en el carcinoma anaplásico tiroideo (Tabla 6).

Ejemplos de regímenes quimioterápicos paliativos en el carcinoma anaplásico tiroideo (Tabla 7).

#### Tratamiento de soporte durante la terapia activa

El carcinoma anaplásico tiroideo de por sí presenta alto riesgo en cuanto al manejo de la vía aérea y digestiva. Además, durante el tratamiento activo algunos de los riesgos aumentan y aparecen otros nuevos que empeoran la situación y el control de la vía aérea o digestiva.

Los pacientes y familiares deben ser informados de estos riesgos y se debe tener un plan para disminuirlos y para afrontarlos en caso de que aparezcan.

**Tabla 6.** Ejemplos de regímenes quimioterápicos adyuvantes/radiosensibilizantes en el carcinoma anaplásico tiroideo.

Regimen	Agents/dosages	Frequency
Paclitaxel / carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC <sub>0-6</sub> 2 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Docetaxel / doxorubicin	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV (w/ pegfilgrastim)	Every 3/4 weeks
	Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Paclitaxel	Paclitaxel 30-60 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Cisplatin	Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Doxorubicin	Doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3 weeks
Doxorubicin	Doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly

[fn] Carboplatin AUC, carboplatin dosed using the Calvert formula with the Cockcroft & Gault equation, actual body weight, and using a minimum serum creatinine value of 0.7 mg/dL. IV: intravenously.

**Tabla 7.** Ejemplos de regímenes quimioterápicos paliativos en el carcinoma anaplásico tiroideo.

Regimen	Agents/dosages	Frequency
Paclitaxel / carboplatin	Paclitaxel 60-100 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC 2 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Paclitaxel / carboplatin	Paclitaxel 135-175 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC 5-6 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3/4 weeks
Docetaxel / doxorubicin	Doxetacel 60 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV (w/ pegfilgrastim)	Every 3/4 weeks
	or Doxetacel 20 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Paclitaxel	Paclitaxel 60-90 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Paclitaxel	Paclitaxel 135-200 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3/4 weeks
Doxorubicin	Doxorubicin 60-75 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3 weeks
Doxorubicin	Doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly

Si el paciente tiene dificultad deglutoria y se plantea un tratamiento quirúrgico, quimio o radioterápico, deben plantearse la gastrostomía de alimentación o la nutrición parenteral, aunque ésta es raramente usada en estos pacientes.

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos debe considerarse para minimizar el riesgo de neutropenia del paciente sometido a quimio y radioterapia.

La paliación de los síntomas en pacientes con enfermedad avanzada debe ser una prioridad y debe sobreponerse al tratamiento sistémico en caso de rápida progresión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22:1104.
- R Michael Tuttle, MD, Eric J Sherman, MD. Anaplastic thyroid cancer. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. (Accessed on January 18, 2019)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2014. Thyroid Carcinoma - Anaplastic Carcinoma [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines\\_nojava.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site) (Accessed on September 17, 2014).
- Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011; 2011:542358.
- Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:55.
- Tuttle RM, Morris LF, Haughen BR, et al. Thyroid - Differentiated and Anaplastic Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.873.