

Transformación anaplásica del carcinoma tiroideo de células de Hürthle

D. Sánchez Relinque, E. Sánchez Legaza*, R. Guerrero Cauqui**, T. Gómez Sánchez, R. García Ligeró**, E. García Romero

*Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, * Servicio de ORL, ** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Punta de Europa de Algeciras, Cádiz*

Resumen

El carcinoma anaplásico de tiroides es una de las neoplasias primarias malignas más infrecuentes. Aunque son muchas las incógnitas todavía existentes respecto a su naturaleza, su evolución es invariablemente fatal y acompaña una supervivencia media de 4-7 meses desde el momento del diagnóstico. La clínica más común es una tumoración tiroidea leñosa de rápido crecimiento; en los diagnósticos diferenciales habituales se deben incluir el bocio multinodular o un cáncer tiroideo previo de larga duración, pues realizando un diagnóstico precoz se puede aumentar la supervivencia del paciente.

Introducción

El carcinoma anaplásico de tiroides es una de las neoplasias más agresivas en humanos. Es infrecuente, representando el 1 % de los tumores tiroideos con una incidencia anual de 2 casos/ millón de habitantes, aunque esto es variable geográficamente, pues la incidencia es más alta en Europa que en Estados Unidos¹. Suele existir una historia de bocio multinodular de larga evolución o carcinoma tiroideo diferenciado previo o coexistente, sobre todo el papilar, indicando una posible desdiferenciación tumoral².

Su evolución es invariablemente fatal y la supervivencia media de los pacientes afectos es de 4-7 meses desde el momento del diagnóstico. A pesar de no existir en la literatura datos sobre un tratamiento óptimo, el más aceptado sería la cirugía combinada con quimioterapia y radioterapia^{4,5}; el resto de los tratamientos irían dirigidos a asegurar la vía respiratoria y el soporte nutricional.

Presentamos el caso de una mujer con carcinoma anaplásico tiroideo, diagnosticado como hallazgo radiológico en el seguimiento de un cáncer de mama. Se discuten los aspectos relacionados con su etiología, clínica de presentación, diagnóstico y tratamiento.

Caso clínico

Paciente mujer de 76 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica e intervenida de colecistectomía por litiasis y, hace 10 años, de cáncer de mama izquierda (T4bNoMo) y, posteriormente, tratada con quimioterapia y radioterapia intensa en el lecho y cadenas axilo-supraclaviculares, y autotrasplante de médula ósea post-quimioterapia.

Hace seis meses, durante el seguimiento por Oncología y estando asintomática, se evidenció en la Tomografía computarizada (TC) de control un aumento de tamaño del lóbulo tiroideo izquierdo de 5 cm, que desplaza tráquea hacia el lado contralateral, haciéndose endotorácico (figura 1).

Se realizó una PAAF tiroidea que presentó atipia citológica y planteó la sospecha de neoplasia primaria; seguidamente, una ecografía tiroidea mostró una gran masa sólida heterogénea con calcificaciones que ocupa prácticamente todo el lóbulo tiroideo izquierdo, salvo el polo superior, compatible con neoplasia tiroidea. Ante dichos hallazgos, se decide realizar una tiroidectomía total, observándose una gran tumoración de 7,5 cm en lóbulo tiroideo izquierdo, que infiltra el parénquima tiroideo, planos musculares y tráquea. El estudio histológico informó en la periferia de una proliferación celular heterogénea con células de Hürthle mientras que, en la zona central de la tumoración, apareció un área de diferenciación sarcomatoide con células muy atípicas, fusiformes y algunas células gigantes (figura 2). El

Correspondencia: Dr. David Sánchez Relinque. Secretaría del Servicio de Cirugía general y Aparato Digestivo. Hospital Punta de Europa de Algeciras. 11207 Algeciras, Cádiz. CORREO E. srelinque@hotmail.com

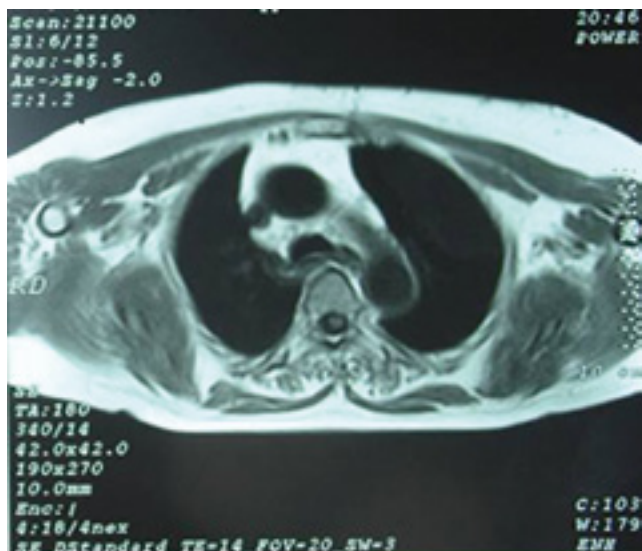


FIGURA 1.— En el TAC torácico se observa un bocio endotorácico, a expensas del lóbulo tiroideo izquierdo, que desplaza la tráquea contralateralmente.

estudio inmunohistoquímico de la pieza fue compatible con carcinoma anaplásico tiroideo sobre carcinoma de células de Hürthle.

La paciente se valora por Oncología, decidiéndose aplicar quimioterapia con Paclitaxel, seguido de radioterapia. Al mes de iniciarse la quimioterapia, la paciente fallece por una parada cardiorrespiratoria.

Discusión

El carcinoma tiroideo anaplásico es una neoplasia primaria maligna muy infrecuente que predomina en mujeres (55-77%) y áreas de bocio endémico y presenta un pico de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida^{1,3}. Su etiología permanece desconocida, postulando la mayoría de los autores su origen en la transformación y falta de diferenciación de un carcinoma tiroideo preexistente bien diferenciado, ya que en el 50 % de los casos coexisten en la misma pieza tumoral los dos tipos de carcinomas tiroideos, diferenciado y anaplásico. De este modo, si se llegase al examen anatomopatológico de la pieza completa, se encontrarían áreas de carcinoma bien diferenciado de tiroides en el 100 % de los casos de carcinomas anaplásicos⁶. Dentro de los carcinomas bien diferenciados, el que más frecuentemente puede tener una degeneración anaplásica es el carcinoma papilar, seguido del carcinoma folicular en su variante de células de Hürthle. De hecho, hay autores que señalan a los subtipos histológicos agresivos del carcinoma papilar, insular y de células claras como formas intermedias en el proceso de transformación anaplásica⁷. Por último, algunos estudios biomoleculares han mostrado que múltiples genes parecen jugar un papel en la transformación anaplásica (P53, PTEN, BCL-2, PRAD1, B- Catenina, MET, C- MYC, Nm23, RAS y genes localizados en el locus 5q11-31)^{8, 9,10}.

Clínicamente, en el 85 % de los casos, el primer signo de presentación es el crecimiento rápido de una masa tiroidea preexistente pétreo, que se hace dolorosa y desde etapas precoces invade tejidos adyacentes. Otros síntomas de presentación serían: síndrome constitucional, disfonía, disfagia, disnea, parálisis de la cuerda vocal, dolor cervical y tos. En el momento del diagnóstico suele haber enfermedad diseminada localmente o a distancia en el 50-90 %, siendo a nivel pulmonar la más frecuente (90%) y seguida de la afectación ósea (5-15%), cerebral (5%), hepática, pancreática, cutánea, renal, cardíaca y

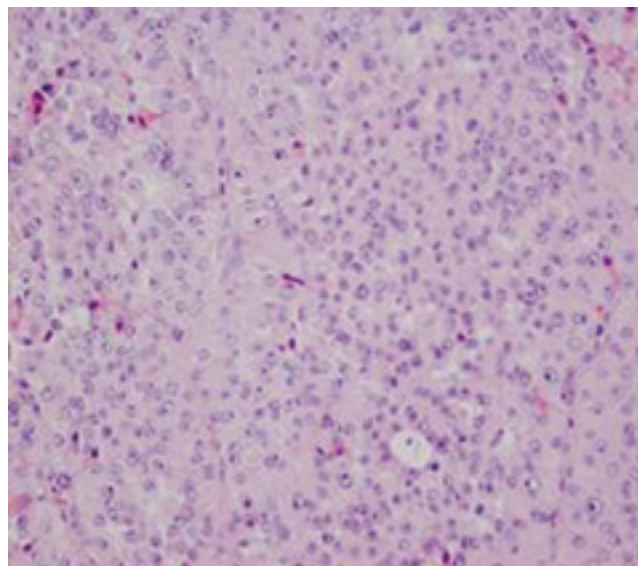
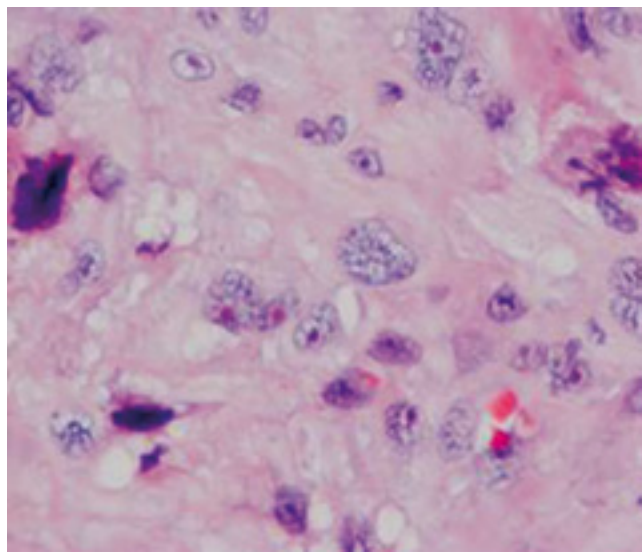


FIGURA 2a y 2b.— A nivel microscópico se aprecia, a la izquierda un área de carcinoma Hürthleriano (2a), y a la derecha una zona de carcinoma anaplásico (2b)

adrenal. Las metástasis regionales suelen quedar eclipsadas por el rápido crecimiento de la masa tumoral y la aparición precoz de metástasis a distancia¹¹. Las concentraciones de hormonas tiroideas y de tiroglobulina suelen ser normales, si bien las de ésta última pueden estar elevadas en los casos que coexistan simultáneamente ambos carcinomas¹².

El diagnóstico de confirmación es histológico. Macroscópicamente, puede sustituir a la totalidad de la glándula tiroidea e invadir estructuras adyacentes, presentando al corte focos de necrosis y hemorragia. Microscópicamente muestra variabilidad, existiendo tres patrones morfológicos distintos: escamoso (con claros focos de queratinización), sarcomatoide (como nuestro caso, que presentaba células fusiformes) y de células gigantes; a variante paucicelular, que se asemeja a la tiroiditis de Riedel por su extrema fibrosis, se incluye también en el subgrupo sarcomatoide. Todos los patrones tienen igual comportamiento biológico: alta actividad mitótica, grandes focos de necrosis y un marcado grado de invasividad (70%) del tejido adiposo y muscular, infiltrando tráquea, esófago y laringe; y a veces úlcera la piel¹³. Actualmente, el patrón de células pequeñas no se considera de este tumor, sino del linfoma no Hodgkin¹⁴. El diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico se realiza con neoplasias como el cáncer tiroideo insular, linfomas, sarcomas y el cáncer medular tiroideo¹⁵; la hemorragia intratiroidea también se puede manifestar como una masa dolorosa de rápido crecimiento y severa disfonía o disfonia.

Su tratamiento no ha sido estandarizado, debido a su agresividad biológica, y es usualmente paliativo sin contemplarse una cirugía agresiva que sacrifique órganos importantes como laringe, tráquea o vasos, pues no mejora la supervivencia media, y se asocia a una alta mortalidad alta. En casos de enfermedad localizada y resecable, el tratamiento combinado de cirugía (tiroidectomía total), radioterapia postoperatoria y quimioterapia parece ofrecer los mejores resultados para prolongar la supervivencia¹⁶. Hay que tener en cuenta que al ser pacientes mayores con estado general deteriorado, como nuestra paciente, no van a tolerar terapéuticas agresivas, que podrían alargar la supervivencia. El tratamiento con radioterapia o quimioterapia aislado no modifican la supervivencia; de hecho el tumor crece durante el mismo¹⁷. Se ha visto que la combinación de radioterapia hiperfraccionada con dosis radiosensibilizantes de doxorubicina puede incrementar la tasa de respuesta local aproximadamente en el 80%, y por lo tanto, la supervivencia media en un año¹⁸.

Ante un diagnóstico de carcinoma anaplásico no resecable quirúrgicamente se ha demostrado que realizar una traqueotomía no aporta ningún beneficio debido a las eventuales complicaciones hemorrágicas, la exteriorización precoz, y la dificultad técnica que puede ocasionar, proponiéndose como primera opción la intubación y sedación.

A pesar de tener un pronóstico fatal, existen casos en los que tras un tratamiento agresivo se ha obtenido una mayor supervivencia. Sugitani y cols. identificaron como factores pronósticos independientes más importantes la rapidez de instauración de los síntomas, el tamaño tumoral (>5 cm), la invasión de estructuras adyacentes, la existencia de metástasis a distancia al diagnóstico y la presencia de leucocitosis (>10,000/mm³)¹⁹. Kihara y cols. sólo señalan la resección

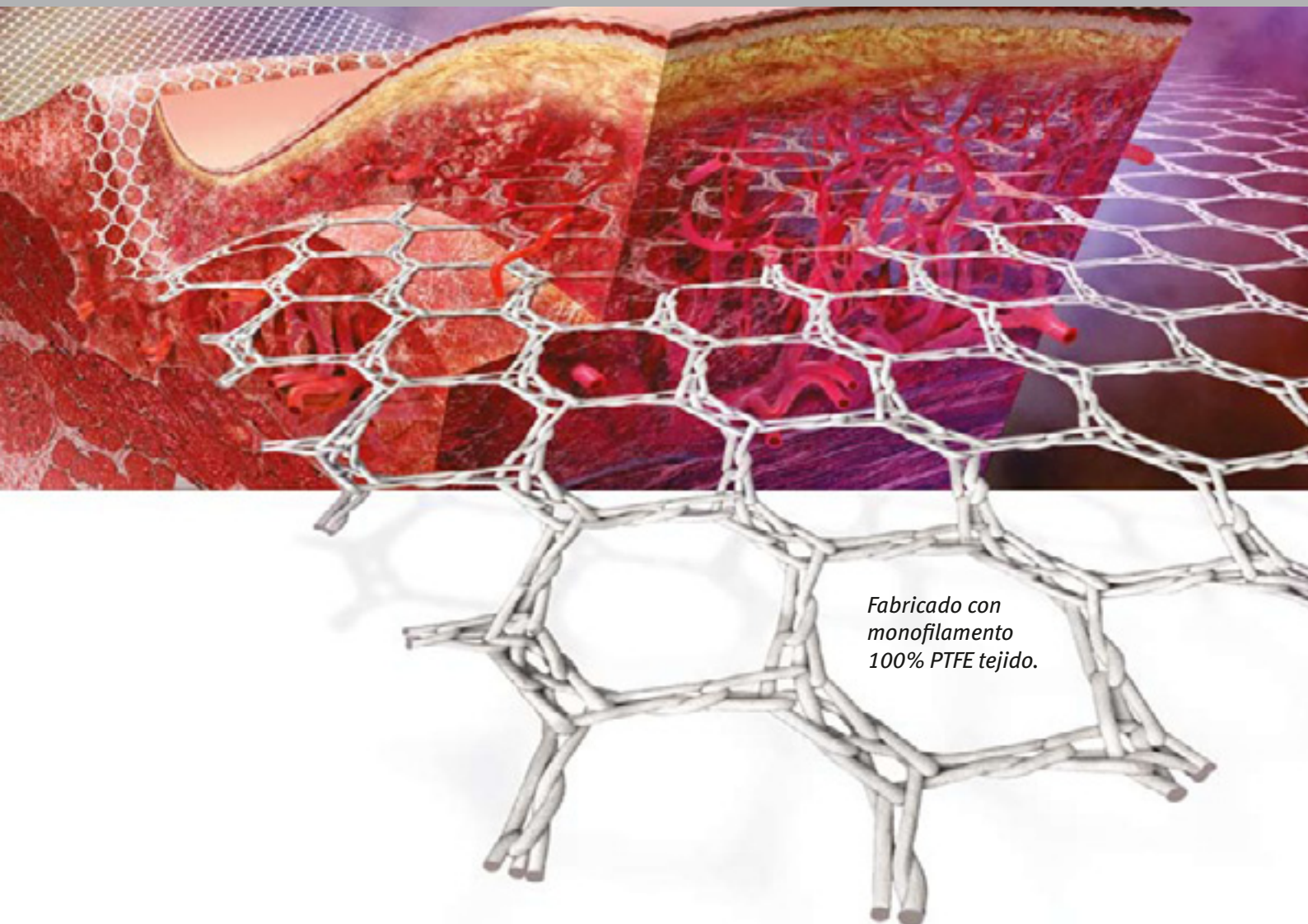
completa y el tamaño del tumor menor de 5 cm y, Nel y cols. han encontrado que la supervivencia es mayor en los que surgen de tiroides previamente sanos^{20, 21}. Otros factores de riesgo serían: antecedentes de bocio, tumor maligno no tiroideo, residir en áreas de bocio endémico, presentar diabetes mellitus y nivel sociocultural bajo; no se incluye el antecedente de bocio radiactivo. No se han encontrado diferencias en el comportamiento clínico de las variantes de células gigantes y de la fusocelular²². La mayoría de los autores coinciden que los factores pronósticos más importantes que prolongan la supervivencia serían el diagnóstico precoz y la resección completa^{23, 24}.

Este tumor conduce inevitablemente a la muerte, con una supervivencia media de 3-6 meses, siendo la causa de fallecimiento la obstrucción de las vías respiratorias superiores. Es importante mantener un seguimiento exhaustivo de por vida en todos los casos de bocio multinodular dada la posibilidad de sufrir una transformación anaplásica varios años después del diagnóstico inicial; asimismo, debe tenerse en cuenta el polimorfismo que caracteriza al carcinoma anaplásico, ya que es posible el hallazgo de focos de carcinoma diferenciado en el seno de dicho tumor.

Bibliografía

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11.
2. Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR, Hicks WL, Douglas WG, Anderson GR, Stoler DL. Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 2003; 662-70.
3. Ain KB. Anaplastic Thyroid Carcinoma: behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 8(8):715-26.
4. Clark OH. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91(12): 2335-42.
5. Sugino K, Ito K, Minura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, Iwasaki H. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 245-8.
6. LiVolsi V: Undifferentiated or anaplastic carcinoma of the thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid: Major Problems in Pathology*. Edited by Bennington J Philadelphia: WB Saunders; 1990: 253-74.
7. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, Fernandes JK. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* 2007; 9 (2): 152-8.
8. Nakamura T, Yana I, Kobayashi T, Shin E, Karakawa K, Fujita S, Miya A, Mori T, Nishisho I, Takai S. P53 gene mutations associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1293-8.
9. Lazzereschi D, Ranieri A, Mincione G, Taccogna S, Nardi F, Colletta G. Human malignant thyroid tumors displayed reduced levels of transforming growth factor beta receptor type II messenger RNA and protein. *Cancer Res* 1997; 57: 2071-6.
10. Garcia-Rostan G, Tallini G, Herrero A, D'Aquila TG, Carcangiu ML, Rimm DL. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 1811-5.
11. Venkatesh YS, Ordoñez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66 (2): 321-30.

Los hechos valen más que las palabras.



*Fabricado con
monofilamento
100% PTFE tejido.*

Minimice la reacción a cuerpo extraño con GORE INFINIT Mesh.

El nuevo biomaterial de Gore es el primer y único material monofilar 100% de PTFE tejido macroporoso. A diferencia del polipropileno y del poliéster, el PTFE es químicamente inerte, lo que proporciona una mínima reacción a cuerpo extraño y no se degrada en el organismo con el paso del tiempo. Esta combinación revolucionaria de material y estructura introduce una nueva generación de malla para una mejor calidad de vida.

- ▶ Minimiza la reacción a cuerpo extraño
- ▶ Facilita la completa integración de los tejidos
- ▶ Suave y cómoda, aunque resistente
- ▶ Especialmente diseñada para lograr a largo plazo confort y calidad de vida del paciente



INFINIT

MESH

303

Performance that Lasts.

12. Samaan NA, Ordoñez NG. Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 637-48.
13. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW. Anaplastic spindle-cell and giant -cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1972; 30 (1): 113-27.
14. Shvero J, Gal R, R Avidor, Hadar T, Kessler E. Anaplastic thyroid carcinoma: A clinical, histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1988; 62 (2): 319-325.
15. Rossi R, Cady B, Meissner WA, Sedgwick CE, Werber J. Prognosis of undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid. *Am J Surg* 1978; 135: 589-96.
16. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4): 453-64.
17. Haigh PI. Anaplastic thyroid carcinoma. *Curr SugTreat Options Oncol* 2000; 1 (4): 353-7.
18. Sugino K, Ito K, Minura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, Iwasaki H. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131; 245-8.
19. Sugitani I, Kasai N, Fugimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategies for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001; 25: 617-22.
20. Kiara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today* 2004; 34: 394-8.
21. Nel CJ, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, Grant CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 51-8.
22. Kurukahvecioglu O, Bahadir E, Poyraz A, Tezel E, Taneri F. Anaplastic Thyroid Carcinoma with long term survival after combined treatment: case report. *Endocrine Regulations* 2007; 41: 41-4.
23. Guiffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: Current diagnosis and treatment. *Annals of Oncology* 2000; 11: 1083-9.
24. Chandrakanth A, Shaha A. Anaplastic Thyroid Carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic and treatment approaches. *Annals Surgical Oncology* 2006; 13 (4): 453-64.