

4

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

Biopsia aspiración con aguja fina para su diagnóstico

Natalia María Tascón Acevedo¹
Alejandro Vélez Hoyos²

RESUMEN

Se presentan 5 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides que consultaron al Hospital Pablo Tobón Uribe (H.P.T.U.) de Medellín, Colombia, durante el periodo comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 2001 con cuadros clínicos de diferentes características y tiempo de evolución.

El carcinoma anaplásico es considerado una de las neoplasias más agresivas y fatales en el hombre; constituye aproximadamente el 5 al 14% de los tumores malignos de la glándula tiroides. El tumor presenta un pico de incidencia en la séptima década de la vida y la relación hombre-mujer es de 1.3 a 1; el 20% de los pacientes tiene historia previa de neoplasia tiroidea bien diferenciada y el 30% historia de bocio.

La biopsia aspiración con aguja fina hace el diagnóstico en el carcinoma anaplásico de tiroides en un 94.7% vs. 90% de los casos según la literatura; la citomorfología es altamente específica y fácil de reconocer y se considera el método de elección en este tipo de carcinoma.

1. Residente de cirugía general. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín - Colombia S.A.

2. Médico Patólogo del H.P.T.U.- Profesor de Patología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín - Colombia S.A.

Separatas: A.A. 56006, Medellín - Colombia

Los cinco pacientes pertenecían al sexo femenino, su edad oscilaba entre 60 y 70 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue aproximadamente de dos meses, 3 pacientes presentaban patología tiroidea previa y los síntomas predominantes fueron la obstrucción de la vía aérea superior, disfonía y síndrome de vena cava; se llegó al diagnóstico de estas pacientes a través de BACAF (Biopsia Aspiración con Aguja Fina) en dos pacientes y se confirmó con el estudio del espécimen quirúrgico.

El tratamiento realizado fue radioterapia en una paciente y cirugía en dos pacientes; una de estas recibió además radioterapia; dos pacientes no recibieron tratamiento y la sobrevivida fue de 4 meses.

Palabras clave: Neoplasias de Tiroides; Biopsia con aguja; Radioterapia

ABSTRACT

We report the 5 cases of patients with anaplastic carcinoma of thyroid, that consulted at the Hospital Pablo Tobón Uribe. H.P.T.U. between January 1995 and December 2001, with different clinical manifestations and evolution time. The anaplastic carcinoma of Thyroid is one of the most aggressive and fatal neoplasm for the human being. It represents 5 to 14% of all thyroid carcinomas.

The tumor presents a pick of incidence in the seventh decade of the life and the Male to female ratio is 1.3:1; 20% of the patients have previous history of well-differentiated thyroid neoplasm and 30% of goiter history.

Fine-Needle Aspiration Biopsy carries out with the 94.7% of diagnosis of Anaplastic Carcinoma of Thyroid vs. 90% of the cases according to the literature; cito-morphology is highly specific and easy to recognize and it is considered the election method in this carcinoma type.

The age of the five patients oscillates between 60 and 70 years. The evolution time of the illness was approximately two months, 3 patients presented previous thyroid pathology and the predominant symptoms were the obstruction of the superior airway, dysphonia and Superior Vena Cava Syndrome; we reach the diagnosis of these patients through Fine-needle Aspiration Biopsy, in two patients the diagnosis was confirmed with the surgical study of the specimen.

The treatment was: radiotherapy for one patient and surgical for two patients, one of those also received radiotherapy, two patients didn't received treatment and the survival time was 4 months.

Key words: Thyroid Neoplasms; Biopsy, needle; Radiotherapy

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anaplásico es considerado una de las neoplasias más agresivas y fatales en el hombre; constituye aproximadamente del 5 al 14% de los tumores malignos de la tiroides. El tumor se presenta con mayor frecuencia en la séptima década de la vida y el promedio de edad es 66 años, la relación hombre-mujer es de 1.3 a 1; el 20% de los pacientes tiene historia previa de neoplasia tiroidea bien diferenciada y el 30% historia de bocio; el carcinoma anaplásico es el doble de frecuente en áreas de bocio endémico (1).

En Armenia, Colombia, entre 1989 y 1994 se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el cual se encontraron 24 casos de cáncer tiroideo y el 8.4% de ellos correspondió a carcinoma anaplásico (2).

La enfermedad tiene una naturaleza agresiva que se caracteriza por el crecimiento rápido de una masa en cuello o se manifiesta como un rápido crecimiento de un tumor de tiroides preexistente; frecuentemente es doloroso y se asocia con disfagia, estridor y ocasionalmente Síndrome de vena cava superior y síntomas constitucionales. Usualmente invaden la tráquea produciendo obstrucción de la vía aérea superior y es común que estén comprometidos ganglios linfáticos regionales y que haya metástasis pulmonares (3).

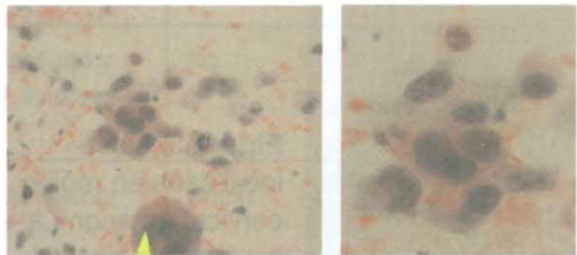
El tumor a menudo está fijo a las estructuras adyacentes produciéndose un desplazamiento mínimo durante la deglución. Frecuentemente hay áreas de necrosis dentro del tumor lo que produce zonas fluctuantes.

Histológicamente hay 3 patrones distintos del tumor y ellos son: El de células fusiformes, el de células gigantes y el de células escamosas, aunque no hay diferencia entre sí en su comportamiento biológico. Las formas microscópicas que caracterizan a todos los carcinomas anaplásicos son: alta actividad mitótica, marcado pleomorfismo celular, áreas extensas de necrosis, émbolos tumorales e invasión vascular. También pueden contener elementos cartilagosos u óseos hasta en un 10 % (Ver figuras 1 y 2).

En algunos estudios se ha demostrado transformación de carcinoma bien diferenciado en carcinoma anaplásico. Igualmente se ha descrito recurrencia ganglionar de un tumor bien diferenciado en una forma anaplásica (4).

El diagnóstico se realiza por medio de biopsia-aspiración con aguja fina (BACAF) La aspiración con aguja fina en el carcinoma de tiroides posee un falso negativo menor del 5% y un falso positivo de aproximadamente el 1% (5).

El paciente con carcinoma tiroideo presenta una expectativa de vida corta y una



Figuras 1 (10X) y 2(40X). Alta actividad mitótica, marcado pleomorfismo celular.

pobre respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento empleados. Se ha empleado la tiroidectomía total con radioterapia complementaria o ésta como único esquema de manejo. En los últimos años se han introducido diversos esquemas con quimioterapia, manteniendo como punto central en el manejo del paciente la permeabilidad de la vía aérea.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

El primer caso es el de una mujer de 69 años quien consultó por un cuadro de 3 meses de evolución de dolor y crecimiento rápido de una masa localizada en región cervical anterior (ver figura 3), diagnosticada como bocio multinodular hacía 20 años, periodo durante el cual la paciente estuvo asintomática, por lo que había sido programada para tiroidectomía total previamente a la manifestación de los síntomas actuales. Se realizó biopsia aspiración con aguja fina previo a la cirugía con citopatología compatible con tumor maligno mal diferenciado. No se realizó inmunohistoquímica. La paciente fue llevada a cirugía y el estudio patológico confirmó el diagnóstico: carcinoma



Figura 3. Masa localizada en región cervical anterior. La biopsia con aguja reveló un tumor maligno mal diferenciado.

anaplásico (patrón de células gigantes) y metástasis a dos ganglios linfáticos. Cuatro meses después la paciente falleció.

El segundo caso es el de una mujer de 71 años de edad, previamente sana, quien consultó por un cuadro de 4 meses de evolución de dificultad respiratoria progresiva hasta síndrome de dificultad respiratorio (SDR) severo; a la palpación del cuello se encontró masa de 10 x 8 cm dura, no dolorosa, adherida a planos profundos, localizada en la región cervical anterior derecha. Para definir origen de la masa se realizó BACAF el cual hizo el diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides. Después de 20 días de hospitalización y de 3 sesiones de radioterapia, la paciente falleció.

El tercer caso es el de una mujer de 68 años con antecedente de tabaquismo quien consultó por fiebre subjetiva, sudoración y disnea progresiva. Al examen físico se encontró bocio gigante de predominio izquierdo. Se diagnosticó hipotiroidismo y síndrome de vena cava superior. Inicialmente se le realizó broncoscopia con cepillado bronquial positivo para malignidad, con hallazgos patológicos no compatibles con neoplasia de origen pulmonar, por lo cual se hizo BACAF tiroideo el cual fue compatible con carcinoma anaplásico del tipo células gigantes. Se le realizó tiroidectomía total más traqueostomía por estenosis traqueal. La patología confirmó el diagnóstico. Se hizo además diagnóstico de metástasis pulmonar. Un mes después reingresó por afasia y pérdida de la memoria; un TAC reportó metástasis cerebrales por lo cual se inició radioterapia y después de dos ciclos la paciente falleció.

El cuarto caso es el de una paciente de 65 años con SDR asociado a disfagia y antecedente de masa en cuello de varios meses de evolución y ecografía que reportó infiltración de la glándula tiroides; se le realizó BACAF, el cual fue compatible con carcinoma anaplásico y además se le practicó TAC que reportó extensión a hipofaringe, esófago y compromiso pulmonar con cepillado alveolar positivo para malignidad al igual que las biopsias esofágicas. Se programó para radioterapia paliativa, lo cual la paciente no aceptó y fue dada de alta. No hay otros datos en su historia clínica.

El quinto caso corresponde al de una mujer de 68 años con historia de bocio de 40 años de evolución quien presentó crecimiento rápido del mismo con obstrucción respiratoria, estridor laríngeo y disfonía. Al examen físico se encontró masa de 18X18 cms. , síndrome de vena cava superior y adenopatías en cuello. Se le realizó BACAF, el cual hizo el diagnóstico de carcinoma anaplásico. Falleció 15 días después sin ningún tratamiento.

En las tablas 1 y 2 aparece un compendio de los casos descritos.

Tabla No.1
Identificación y caracterización

	Edad	Sexo	Síntomas	Metástasis	Enf. Tiroidea Previa	Diagnóstico
Paciente 1	69	F	Masa y Dolor	Ganglionar	Bocio Multinodular	Bacaf y Biopsia
Paciente 2	71	F	Sdra Síncope, Masa	Ganglionar	No	Bacaf
Paciente 3	68	F	Síntomas Respiratorios y S. de Vena cava	Pulmonar y Cerebrales	Hipotiroidismo	Bacaf y Lavado Broncoalveolar
Paciente 4	65	F	Disfagia, Masa y Sdra	Esófago y Pulmonares	No	Bacaf y Lavado Broncoalveolar
Paciente 5	68	F	Masa, Estridor Laríngeo, Disfonía y S. de Vena Cava	Ganglionar	Bocio	Bacaf

Tabla No. 2
Tratamiento realizado

	Tto Quirúrgico	Radioterapia # Sesiones	Quimioterapia	Sobrevida
Paciente 1	Tiroidectomía Total	No	No	4 meses
Paciente 2	No	Si (3)	No	20 días
Paciente 3	Tiroidectomía Total más Traqueostomía	Si (2)	No	2 meses
Paciente 4	No	No	No	Desconocida
Paciente 5	No	No	No	15 días

DISCUSIÓN

El carcinoma anaplásico del tiroides es el tipo más agresivo de cáncer tiroideo; se presenta en individuos de edad avanzada asociado a síntomas compresivos y síndrome de vena cava como sucedió en nuestras pacientes. Corresponde al 1% de todos los tumores malignos y en la glándula tiroides el 5-10% corresponden a carcinoma de tipo anaplásico; su variante histológica más frecuente es la de células grandes, lo cual pudimos apreciar en tres de las pacientes. La preexistencia de bocio es común, al igual que la presencia de carcinomas tiroideos bien diferenciados; en los casos anteriormente descritos, tres pacientes tenían historia de bocio de varios años de evolución. Chuan-yau y col. encontraron una asociación de enfermedad tiroidea benigna, en sus pacientes, del 32% y la coexistencia de neoplasia bien diferenciada en un 24% (6).

El promedio de edad fue 68 años y las características clínicas y el estadio avanzado

de presentación son muy similares a los encontrados en la literatura (7-9).

La presentación clásica con crecimiento rápido de una masa en el cuello fue la presentada por nuestras pacientes.

Lampertico sugiere que el carcinoma de tiroides ha disminuido aproximadamente tres o cuatro veces con relación a las décadas anteriores, sin embargo, su naturaleza agresiva no ha cambiado; virtualmente todos los pacientes mueren por la progresión de este tumor (5).

Las grandes series como la de Venkatesh y col. muestran que la edad temprana y la ausencia de metástasis a distancia son factores pronósticos asociados a una mejor supervivencia (7). de los cinco casos descritos anteriormente todos presentaban un estado avanzado, tres por diseminación local y dos por metástasis a distancia con edad promedio de 65 años.

El hecho de que los carcinomas anaplásicos se pueden presentar concomitantemente

con tumores tiroideos bien diferenciados, apoya la creencia de que éstos últimos tienen un potencial para progresar hacia neoplasias altamente agresivas. Los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos indican que esta progresión es más frecuente en los carcinomas foliculares. Hasta ahora, sin embargo, los factores que producen esta transformación son desconocidos. Se ha reportado el antígeno p53 como el factor que estimula esta transformación (10). Las mutaciones de p53 son frecuentes en el carcinoma anaplásico y se han relacionado con mayor agresividad; según Chuan, se encuentran hasta en el 68% de los casos. Los estudios acerca de las alteraciones en el número de copias de DNA en carcinomas anaplásicos, por medio de la hibridización geonómica comparativa, han reportado una alta incidencia de ganancia de copias, sobretodo en los cromosomas 7p, 8q y 9q (11)

La biopsia aspiración con aguja fina es el examen de elección en el diagnóstico del carcinoma anaplásico de tiroides pues logra hacerlo hasta en un 94.7% de los casos y al compararlo con estudios histológicos se aproxima al 90% de efectividad (12).

Se considera que un 5% de las biopsias por aspirado pueden no ser concluyentes en el carcinoma anaplásico por las siguientes razones: cambios degenerativos del tumor, como necrosis y hemorragia; fibrosis tumoral excesiva y la presencia de patrones histológicos de tipo diferenciado dentro del tumor(12). Por esta razón, la microscopía electrónica y las tinciones inmunohistoquímicas hacen posible diferenciar los patrones histológicos del carcinoma anaplásico con respecto a otros tipos de tumores.

La inmunohistoquímica detecta marcadores celulares como la queratina, la cual se ha encontrado positiva en el 47% de los casos de carcinoma anaplásico; la vimentina, positiva en el 50-100% de los casos; el antígeno epitelial de membrana, positivo hasta en un 55%; y la tiroglobulina, la cual se detecta casi invariablemente en los carcinomas bien diferenciados pero inconsistentemente en los pobremente diferenciados. El diagnóstico diferencial debe realizarse con los linfomas y los sarcomas tiroideos (13).

En nuestras pacientes, se hizo el diagnóstico por BACAF y, en dos casos, se confirmó con el estudio histológico en aquellas pacientes llevadas a cirugía. En dos pacientes se realizó inmunohistoquímica, la cual también confirmó el diagnóstico de carcinoma anaplásico.

El tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides se basa en la resección quirúrgica asociada a la quimioterapia y/o radioterapia. Sin embargo no hay un protocolo estandarizado actualmente.

El uso combinado de doxorubicina, radioterapia hiperfraccionada y cirugía, es efectivo para controlar la invasión local a pesar de la edad avanzada del paciente o del compromiso local de la enfermedad (14).

Respecto al manejo quirúrgico, Jereb y col. reportan curación sólo en 4% de los pacientes y la posibilidad de resección parcial sólo en 37% de los casos (6).

Para el tratamiento quirúrgico deben preseleccionarse pacientes jóvenes con tumores pequeños, ausencia de metástasis a distancia o invasión local; el resto de

pacientes se benefician de resecciones paliativas, principalmente el manejo de la obstrucción de la vía aérea superior, lo que mejora la sobrevida. La resección completa del tumor es un factor pronóstico, por lo cual debe ser agresiva en los casos que sea posible(15).

La radiación externa del cuello o mediastino utiliza dosis en rangos que varían desde 45 hasta 75 GY. La terapia neoadjuvante consiste en la combinación de quimio y radio; en estudios como los de Haigh y col. la remisión completa con este método fue del 33% (cuatro pacientes de este estudio) (6). Sin embargo, la toxicidad es alta y es el principal efecto secundario.

Más recientemente el Taxol e inhibidores de la angiogénesis han mostrado algún efecto. Sin embargo, la sobrevida no excede los dos años a pesar de los tratamientos instaurados.

Los casos mencionados se encontraban en estadios muy avanzados; sólo dos pacientes

recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia paliativa; ninguno recibió quimioterapia. En dos pacientes no se realizó ningún tipo de tratamiento.

La muerte en estas pacientes se presentó por diseminación y síntomas obstructivos.

La sobrevida fue muy corta y el diagnóstico tardío, ya que al momento de la consulta estas pacientes tenían una enfermedad avanzada, con un promedio de vida de 53 días después del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes mueren dentro de los 6 meses siguientes al inicio de los síntomas y generalmente fallecen a causa de la invasión del tumor dentro del sistema aero-digestivo o por metástasis pulmonares.

El carcinoma anaplásico no es una entidad común, pero su presentación agresiva y rápidamente mortal se debe tener en cuenta cuando se evalúa un paciente con patología tiroidea o se realiza el seguimiento de lesiones benignas de tiroides. ■

REFERENCIAS

1. Austin JR, el-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers. II. Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell: Current concepts in the management of thyroid and para thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(4):611-627.
2. Zamora Y. Carcinoma de tiroides. *Cirujano-Revista quindiana de Cirugía* 1994; 1:30-35.
3. Schwartz S, Shires G, Spencer F Principios de cirugía. Vol 2. 6 ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.
4. Ozaki 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):45-48.
5. Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(1):49-68.
6. Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999; 177(4):337-339.
7. Venkatesh. YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66:321-330.
8. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma. A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384(3):284-293.
9. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(1):51-58.
10. Matias-Guiu X, Cuatrecasas M, Musulen E, Prat J. P53 expression in anaplastic carcinomas arising from thyroid papillary carcinomas. *J Clin Pathol* 1994; 47(4):337-339.
11. Hemmer S, Wasenius VM, Knuutila S, Franssila K, Joensuu H. DNA copy number changes in thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154(5):1539-1547.
12. Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Besic N, Ruparcic-Oblank L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta cytol* 1996; 40(5):953-958.
13. Samaan NA, Ordonez NG. Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(3):637-648.
14. Tennvall J, Goran L, Arne H, Wahlberg P, wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 1994; 74(4): 1348-1354
15. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91(12):2335-2342.

Nos escriben

El doctor Alejandro Vélez Hoyos nos dice:

En la revista Med UPB de abril de 2004, por error de los autores se excluyó el nombre del doctor Jaime Andrés Castaño G, médico de la UPB, como coautor del artículo “Carcinoma Anaplásico. Biopsia aspiración con aguja fina para su diagnóstico”.

Agradeceríamos que se le pudiera dar crédito al coautor mencionado.

Respuesta: Con mucho gusto publicamos su misiva con el ánimo de que puedan enmendar su olvido.

El Editor