

CARTA CIENTÍFICA

Carcinoma anaplásico de tiroides con supervivencia prolongada. A propósito de un caso

Anaplastic thyroid cancer with prolonged survival. Report of a clinical case

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es un tumor indiferenciado que deriva del epitelio folicular, infrecuente y extremadamente agresivo. Presenta una incidencia anual de uno a dos casos por cada millón de habitantes y representa 1-2% de todos los cánceres de tiroides¹. Se manifiesta generalmente entre la sexta y séptima década de la vida, con una mayor incidencia en mujeres. Los factores de riesgo para el diagnóstico de CAT son, por un lado, el bajo nivel educativo y la presencia de bocio previo (ambos factores probablemente relacionados con el déficit de yodo), el grupo sanguíneo B y la obesidad^{2,3}.

Presentamos el caso de una mujer de 76 años con hernia de hiato por deslizamiento y reflujo gastroesofágico como antecedentes personales de interés, que ingresa en junio del año 2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos por cuadro de disnea progresiva de 15 días de evolución asociada a tos no productiva y disfagia para sólidos. Las constantes vitales en el momento del ingreso eran tensión arterial 190/120 mmHg, frecuencia cardíaca 135 lpm y saturación de oxígeno basal 65%, por lo que precisó intubación orotraqueal y conexión a sistema de ventilación mecánica. Tras descartar infección por SARS-CoV-2, se realizó angiogramografía computarizada excluyendo tromboembolismo pulmonar, evidenciándose la presencia de una masa hipodensa que parecía depender del lóbulo tiroideo derecho sugerente de proceso neoplasia. Se completó el estudio con tomografía computarizada (TC) de cuello observándose una masa sólida, hipodensa, heterogénea, con calcificaciones de 43 x 34 x 44 mm que provocaba invasión de la luz traqueal por infiltración de la pared posterolateral derecha de la tráquea sin adenopatías laterocervicales de tamaño significativo. Ante la sospecha clínica de CAT, se decidió realizar biopsia con aguja gruesa (BAG), obteniéndose fragmentos de tejido compuesto predominantemente por necrosis avascular, con pequeños focos de células tumorales de hábito plasmocitoide, con abundante citoplasma y núcleo desplazado a la periferia. En el estudio inmunohistoquímico se observó expresión positiva nuclear débil para PAX-8 y TTF 1 y expresión débil

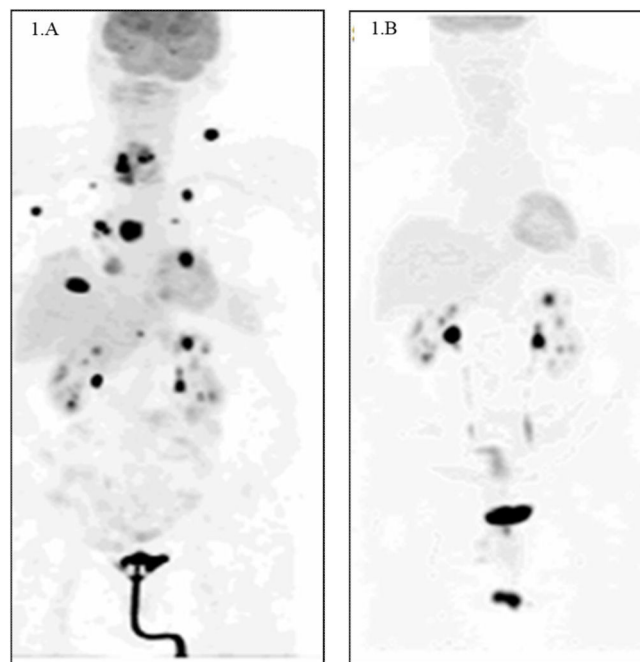


Figura 1 A) Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (PET/FDG) al diagnóstico. Se observa masa cervical derecha con incremento de la actividad metabólica con una SUV_{máx} de 28,5 e imágenes sugestivas de metástasis pulmonares bilaterales múltiples, ganglionares (en zona supraclavicular derecha y axilar izquierda), musculares y en aurícula derecha. B) PET/FDG tras 11 meses de tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK (dabrafenib-trametinib). Se observa involución morfometabólica de la masa cervical derecha, con desaparición de las lesiones metastásicas a todos los niveles.

para CD56, con ausencia de expresión para tiroglobulina, calcitonina, sinaptofisina y cromogranina. El índice de proliferación Ki-67 era bajo, pero la interpretación resultó dudosa por la presencia de intensa necrosis en la muestra. Con estos hallazgos se emitió el diagnóstico de CAT. Se realizó tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (PET/FDG) en el que se observaba masa cervical derecha con incremento de la actividad metabólica con una SUV_{máx} de 28,5 e imágenes sugestivas de metástasis pulmonares bilaterales múltiples, ganglionares (en zona supraclavicular derecha y axilar izquierda), musculares y en aurícula derecha (fig. 1A).

Tras el diagnóstico de CAT y en espera del estudio molecular para detectar la presencia de la mutación del gen BRAF^{V600}, que resultó positiva, en junio de 2020 la paciente recibió dos ciclos de quimioterapia sistémica con carboplatino y paclitaxel y dos ciclos de radioterapia (RT) paliativa sobre la lesión tiroidea añadiendo un margen de 1 cm por sangrado activo por la traqueostomía, con una dosis total de 16 Gy. Asimismo, recibió soporte nutricional por gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). En julio de 2020 se inició tratamiento con drabafenib 300 mg diarios + trametinib 20 mg diarios en fórmula líquida adaptada por PEG, con respuesta clínica favorable. Tras 11 meses de tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, en el PET-FDG de control se observó una involución morfometabólica de la masa cervical derecha con desaparición de las lesiones metastásicas a todos los niveles (fig. 1B). En agosto de 2021 se realizó tiroidectomía total sin complicaciones con resultado anatómopatológico de pieza de tiroidectomía total con áreas de fibrosis sin evidencia de neoplasia residual. En el momento actual la paciente se encuentra estable, sin datos de recidiva de su proceso de base y no precisa PEG ni traqueostomía.

El CAT es un tumor que clásicamente tenía muy mal pronóstico, con una supervivencia global de 20% al año del diagnóstico⁴, y que ocasionaba más de la mitad de las muertes asociadas al cáncer de tiroides a pesar de su baja incidencia. La supervivencia a los dos años del diagnóstico es muy infrecuente, aunque hay series de casos publicadas previas a la utilización de inhibidores de BRAF/MEK, en las que se describe una supervivencia a 10 años que oscila entre 3–10% en pacientes sin enfermedad metastásica, a diferencia de nuestro caso^{5,6}.

Los grandes avances producidos en el conocimiento del CAT han propiciado un cambio de paradigma en el manejo de esta enfermedad que ha quedado reflejado en las guías publicadas en los últimos años^{7,8}. En primer lugar, en los estadios IVa y IVb, si el tumor se considera resecable, se debe realizar un abordaje quirúrgico llevando a cabo una tiroidectomía total con linfadenectomía central-lateral profiláctica o terapéutica^{7,8}, teniendo en cuenta que cirugías más agresivas que incluyan laringectomía o resecciones traqueales o esofágicas no están recomendadas de manera rutinaria⁸. En CAT estadio IVc, la cirugía paliativa puede considerarse en casos seleccionados tales como procedimientos preventivos en los que exista un compromiso inminente de la vía aérea, resecciones de enfermedad locorregional por enfermedad metastásica sintomática o en casos con metástasis a distancia en número escaso⁸. Por último, en aquellos casos con CAT irresecable durante la evaluación inicial, si tras la administración de RT, quimioterapia sistémica o inhibidores de BRAF/MEK, existe una posibilidad de cirugía, se debe replantear el tratamiento quirúrgico⁸, tal y como sucedió en nuestro caso, en el que inicialmente el tumor se consideró irresecable por la amplia afectación locorregional y metastásica, realizando una tiroidectomía total tras 13 meses de tratamiento sistémico por la excelente respuesta clínica de la paciente. Este esquema terapéutico de inicio de terapia sistémica con inhibidores BRAF/MEK y posterior cirugía se ha asociado con aumento de la supervivencia global⁹.

En el CAT estadio IVc, la quimioterapia sistémica con doxorubicina, taxanos (entre los que se incluye el paclitaxel)

y derivados de platino se ha considerado el tratamiento de elección, bien de manera aislada o bien asociada a la RT de intensidad modulada⁸. En nuestro caso, en espera del resultado del estudio genético, se inició tratamiento con quimioterapia sistémica y se administró RT paliativa por sangrado del tumor. Antes de iniciar el tratamiento sistémico, en todos los pacientes con CAT se debe evaluar la presencia de la mutación BRAF^{V600}, que está presente en más de 70% de los casos¹⁰, para así poder plantear una terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK (drabafenib y trametinib), aprobada desde 2018 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de aquellos pacientes con CAT con presencia de mutación BRAF^{V600}. Tal y como recogen las Guías de Práctica Clínica publicadas en 2021 por la *American Thyroid Association*⁸, este tratamiento está indicado como primera elección en pacientes con CAT con presencia de mutación BRAF^{V600} estadio IVc y estadio IVb irresecable y que rechazan la RT con un nivel de recomendación fuerte.

Como conclusión, el abordaje multidisciplinar y los avances terapéuticos de los últimos años en el manejo de los pacientes con CAT han contribuido a mejorar la supervivencia global en estos casos, incluso en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.

Bibliografía

1. Pereira M, Williams VL, Hallanger Johnson J, Valderrabano P. Thyroid Cancer Incidence Trends in the United States: Association with Changes in Professional Guideline Recommendations. *Thyroid*. 2020;30:1132–40.
2. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, Diklic A, Kalezić N, Marinkovic J, et al. Risk factors for anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;815070.
3. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. 2016;26(2):306–18.
4. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol*. 2010;22:486–97.
5. Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg*. 2000;231(3):329–38.
6. Mellièrè D, Berrahal D, Becquemin JP, Lévy E, Lange F. Cancers anaplasiques de la thyroïde La guérison est-elle possible? [Anaplastic cancers of the thyroid. Is healing possible?]. *Chirurgie*. 1999;124(1):52–7.
7. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Res*. 2020;13(1):17.
8. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31:337–86.
9. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1397–404.
10. Silver Karcioğlu A, Iwata AJ, Pusztaszeri M, Abdelhamid Ahmed AH, Randolph GW. The American Thyroid Association (ATA) integrates molecular testing into its framework for managing patients with anaplastic thyroid carcinoma (ATC):

Update on the 2021 ATA ATC guidelines. *Cancer Cytopathol.* 2022;130(3):174–80.

Sandra Herranz-Antolín^{a,*}, Cristina Sánchez-Cendra^b,
Javier Enrique Romo-Gonzales^c, José Manuel García-Gil^d,
Juan Pablo De la Fuente-Escobar^e
y Antonio Rosell-Cernevilla^f

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital
Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de
Guadalajara, Guadalajara, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de
Guadalajara, Guadalajara, España

^d Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara,
España

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario
de Guadalajara, Guadalajara, España

^f Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario
de Guadalajara, Guadalajara, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: herranzantolin@yahoo.es
(S. Herranz-Antolín).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.12.001>