

## ORIGINAL

# Proyecto CANTCAM (Carcinoma ANaplásico de Tiroides en Castilla-La Mancha). Estudio retrospectivo multicéntrico



Sandra Herranz-Antolín<sup>a,b,\*</sup>, Rosa Quílez-Toboso<sup>c</sup>, Jesús Moreno-Fernández<sup>d,b</sup>, Javier González-López<sup>e</sup>, María López-Iglesias<sup>f</sup> y Julia Sastre<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM), Toledo, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>e</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 5 de diciembre de 2024; aceptado el 23 de enero de 2025

Disponible en Internet el 28 de marzo de 2025

## PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;  
Carcinoma anaplásico  
de tiroides;  
Mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>;  
Tratamiento  
personalizado

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la presentación clínica, diagnóstico, manejo y supervivencia de los carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT) en los hospitales de Castilla-La Mancha (España)

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se han incluido pacientes adultos con CAT diagnosticados desde el año 2002 hasta el año 2022.

**Resultados:** De los 43 pacientes incluidos, el 53,5% eran mujeres, con una edad media de 72 años (DE 10) en el momento del diagnóstico. El 100% de los pacientes presentaban sintomatología y el síntoma más frecuente fue masa de rápido crecimiento (79,1% de los casos). El 76,7% presentaba infiltración de estructuras vecinas, el 78,1% afectación ganglionar y el 51,2% metástasis a distancia. La categoría AJCC-TNM fue IVa en el 9,3%, IVb en el 39,5% y IVc en el 51,2%. En el 74,4% no se realizó la determinación de *BRAF*<sup>V600E</sup> y 5 de los 11 casos en los que se evaluó (45,4%) presentaban la mutación. El 76,7% de los pacientes recibieron tratamiento activo en los primeros 3 meses. Se realizó abordaje quirúrgico en el 63,6% de los casos, con resección completa en el 23,8%, y el 51,5% recibió tratamiento multimodal en este periodo. El 42,3% recibió tratamiento activo durante el seguimiento ( $\geq 3$  meses), fundamentalmente quimioterapia

\* Autor de correspondencia.

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

sistémica (72,7%) y el 54,4% recibió tratamiento multimodal durante este período. La mediana de supervivencia específica (SE) fue de 3,5 meses (IC 95% 1,7-5,2). Los factores asociados a una mayor SE fueron el tratamiento multimodal inicial ( $p < 0,01$ ) o durante el seguimiento ( $p = 0,01$ ) y el tratamiento con inhibidores BRAF/MEK inicial ( $p = 0,04$ ).

**Conclusión:** El CAT es un tumor infrecuente y agresivo que requiere un tratamiento precoz, multidisciplinar, personalizado y multimodal.

© 2025 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## KEYWORDS

Thyroid cancer;  
Anaplastic thyroid  
cancer;  
*BRAF*<sup>V600E</sup> mutation;  
Personalized  
treatment

## CANTCAM project (ANaplastic Thyroid Carcinoma in CASTilla-La Mancha). Multicenter retrospective study

### Abstract

**Objective:** To analyze the clinical presentation, diagnosis, management and survival of Anaplastic Thyroid Carcinomas (ATC) in the Hospitals of Castilla-La Mancha (Spain).

**Material and methods:** Retrospective multicenter descriptive study. Adult patients with ATC diagnosed from 2002 to 2022 were included.

**Results:** Of the 43 patients included, 53.5% were women, with a mean age of 72 years (SD 10) at the time of diagnosis. Symptoms were present in 100% of the patients and the most frequent symptom was a rapidly growing mass (79.1% of the cases). Infiltration of neighboring structures (76.7%), lymph node involvement (78.1%) and distant metastasis (51.2%). The AJCC-TNM category was IVa in 9.3%, IVb in 39.5% and IVc in 51.2%. *BRAF*<sup>V600E</sup> determination was not performed in 74.4% and 5 of the 11 cases in which it was evaluated (45.4%) had the mutation. Active treatment was received in 76.7% of patients in the first 3 months. Surgical approach was performed in 63.6% of the cases, with complete resection in 23.8%, and 51.5% received multimodality treatment in this period. 42.3% received active treatment during follow-up ( $\geq 3$  months), primarily systemic chemotherapy (72.7%), and 54.4% received multimodality treatment during this period. The median specific survival was 3.5 months (95% CI 1.7-5.2). Factors associated with longer specific survival were initial multimodality treatment ( $p < 0.01$ ) or during follow-up ( $p = 0.01$ ) and initial BRAF/MEK inhibitor treatment ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** CAT is an infrequent and aggressive tumor that requires early, multidisciplinary, personalized and multimodal treatment.

© 2025 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es un tumor indiferenciado que deriva del epitelio folicular, infrecuente y extremadamente agresivo. Presenta una incidencia anual de 1-2 casos por cada millón de habitantes y representa el 1-2% de todos los cánceres de tiroides<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de su baja incidencia, el CAT supone entre el 20 y 50% de todas las muertes asociadas a cáncer de tiroides<sup>2</sup>. Todos los pacientes con CAT se clasifican según el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) como estadio IV<sup>3</sup>. La supervivencia al año del diagnóstico es muy baja. En un trabajo publicado en el año 2017 en el que se incluyeron 1.288 pacientes con CAT irreseccable o con resección incompleta, la supervivencia media fue de 2,3 meses y únicamente el 11,3% y el 6,6% de los pacientes presentaban una supervivencia mayor de uno y 2 años, respectivamente<sup>4</sup>, aunque existen series de casos publicadas en las que se describe una supervivencia a 10 años que oscila entre el 3 y 10% en pacientes sin enfermedad metastásica<sup>5,6</sup>.

El CAT presenta una mayor incidencia en mujeres. Se manifiesta generalmente entre la sexta y séptima década de la vida y a diferencia del cáncer diferenciado de tiroides, prácticamente nunca se diagnostica antes de la tercera década de la vida<sup>7</sup>. Así mismo, a diferencia de los linfomas tiroideos, la presencia de una enfermedad tiroidea autoinmune no es un factor de riesgo asociado para el desarrollo de CAT<sup>7</sup>.

Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial de esta entidad con otras masas de rápido crecimiento a nivel cervical anterior, como son el linfoma tiroideo, sarcoma, carcinoma de células escamosas de laringe o adenopatías patológicas secundarias a neoplasias agresivas del tracto aerodigestivo, puesto que estas patologías tienen abordajes terapéuticos diferentes.

El abordaje del CAT requiere un equipo multidisciplinar que valore las opciones terapéuticas, así como los riesgos y beneficios de los distintos tratamientos. Aunque se trata de una emergencia oncológica, no hay en la literatura muchas series publicadas de CAT. Pese al avance en el tratamiento

de otros procesos oncológicos, el pronóstico del CAT sigue siendo sombrío y justifica investigaciones para poner el foco sobre esta patología. El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en cuanto a presentación clínica, diagnóstico, manejo y supervivencia de los CAT en los hospitales del Servicio Público de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), España.

## Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de pacientes adultos con CAT diagnosticados en hospitales de Castilla-La Mancha desde el año 2002 hasta el año 2022. Los criterios de inclusión fueron la presencia de CAT, recibir asistencia sanitaria en el SESCAM y tener una edad  $\geq 18$  años. La selección de los pacientes se realizó bien en colaboración con el servicio de Anatomía Patológica, o bien desde los diagnósticos codificados en los informes de alta.

## VARIABLES ANALIZADAS

- Variables sociodemográficas: género y edad en el momento del diagnóstico del CAT.
- Características clínicas relacionadas con el tumor al diagnóstico: presencia de enfermedad tiroidea autoinmune, síntomas, infiltración de estructuras adyacentes, necesidad de traqueostomía o gastrostomía percutánea, afectación ganglionar y presencia de metástasis a distancia.
- Clasificación de supervivencia utilizando los criterios AJCC 8.<sup>a</sup> edición<sup>3</sup>:
  - IVa. El tumor presenta cualquier tamaño, pero está localizado a nivel tiroideo y no existe afectación ganglionar ni metástasis a distancia asociadas.
  - IVb. El tumor presenta cualquier tamaño, pero sobrepasa la cápsula tiroidea y puede existir afectación ganglionar asociada.
  - IVc. Presencia de metástasis a distancia.
- Presencia de la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>.
- Valoración del índice de proliferación Ki-67.
- Tratamiento inicial (< 3 meses tras el diagnóstico): se valoró tanto si los pacientes recibían tratamiento activo o paliativo, así como el tipo de tratamiento y si recibían más de un tratamiento de manera simultánea o consecutiva (tratamiento multimodal). Se analizaron las siguientes modalidades de tratamiento:
  - Intervención quirúrgica.
  - Quimioterapia (QT) sistémica y esquema terapéutico.
  - Radioterapia (RT) de intensidad modulada.
  - Inhibidores de BRAF/MEK (drabafenib + trametinib).
- Tratamientos a lo largo del seguimiento ( $\geq 3$  meses tras el diagnóstico): durante este período se analizó al igual que en el período inicial tanto si el paciente recibía tratamiento activo o paliativo, tratamiento multimodal, así como las intervenciones terapéuticas que se llevaron a cabo.
- Tiempo de seguimiento (meses). Se determinó desde la fecha de confirmación patológica del CAT hasta la fecha del análisis de los datos.

- Supervivencia específica (SE) (meses). Se determinó desde la fecha de confirmación patológica del CAT hasta la fecha de fallecimiento.
- Estatus del paciente: muerto o vivo en seguimiento.

Los datos de SE, así como el estatus del paciente, se analizaron en junio del año 2023 (al menos 12 meses después del diagnóstico del último paciente incluido en esta serie).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas, los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico [RI]) o como media (desviación estándar [DE]). Las variables categóricas se describen como valores absolutos, proporciones o porcentajes. Para las comparaciones de proporciones, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis de t de Student para comparar las variables continuas. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la SE. Para valorar el efecto de otros factores (estadio AJCC-TNM inicial, tratamiento multimodal inicial o durante el seguimiento y tratamiento inicial con inhibidores de BRAF/MEK) en la SE se utilizó Log-Rank test. El umbral de significación que se adoptó para todas las pruebas fue  $p < 0,05$ . Para llevar a cabo el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS V25.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamento del Área de Salud de Guadalajara, (Ref: 2022.47.PR) con exención de firma de consentimiento informado. El estudio se ha realizado siguiendo las normas de la Buena Práctica Clínica y los investigadores han seguido las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Un total de 43 pacientes cumplían los criterios de inclusión. El 53,5% eran mujeres, con una edad media en el momento del diagnóstico de 72 años (DE 10). El 18,6% presentaba una enfermedad tiroidea autoinmune previa.

En el momento del diagnóstico, el 100% de los pacientes presentaban sintomatología asociada al CAT. Los síntomas, así como la presencia de infiltración de estructuras vecinas, afectación ganglionar y metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, se detallan en la [tabla 1](#). En el 51,2% de los casos se realizó una traqueostomía mientras que en el 23,3% de los casos se realizó una gastrostomía percutánea para soporte nutricional. En el momento del diagnóstico, la categoría AJCC-TNM fue IVa en el 9,3%, IVb en el 39,5% y IVc en el 51,2% de los casos.

El índice de proliferación Ki-67 estaba disponible en 8 pacientes (18,6%) y la mediana fue de 40% (RI 35-47,5%). En el 74,4% de los pacientes incluidos no se realizó la determinación de *BRAF*<sup>V600E</sup>, mientras que presentaban la mutación en los 11 pacientes en los que se realizó dicha determinación (45,4%).

El 76,7% de los pacientes incluidos en este trabajo recibieron tratamiento activo en los primeros 3 meses tras

**Tabla 1** Sintomatología asociada al diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides (CAT), presencia de afectación de estructuras vecinas, afectación ganglionar, metástasis a distancia

Síntomas	
Masa de rápido crecimiento (n = 34)	79,1%
Afonía (n = 22)	51,2%
Disnea (n = 15)	34,9%
Disfagia (n = 18)	41,9%
Otros síntomas (pérdida de peso, dolor cervical, odinofagia, absceso cervical, neumonía y dolor por metástasis óseas) (n = 13)	34,2%
Infiltración de estructuras vecinas (n = 31)	76,7%
Afectación ganglionar (n = 32)	78,1%
Metástasis a distancia (n = 22)	51,2%

el diagnóstico, mientras que los 10 pacientes restantes (23,3%) recibieron tratamiento paliativo-sintomático desde el momento del diagnóstico. En la [tabla 2](#) se muestra el tipo de tratamiento inicial recibido, así como el tipo de tratamiento multimodal. En 5 pacientes (23,8%) de los 21 en los que se realizó tratamiento quirúrgico se consiguió una resección completa tumoral. Por otra parte, como se describe en la [tabla 2](#), 17 pacientes (51,5%) recibieron tratamiento con QT y el esquema terapéutico más empleado fue la QT combinada carboplatino + taxol (n = 8; 47,1% de aquellos que recibían QT). En relación con el tratamiento recibido durante el seguimiento, el 57,7% recibió tratamiento paliativo-sintomático mientras que el 42,3% recibió tratamiento activo y el 23,1% tratamiento multimodal. En la [tabla 2](#) se describe la modalidad de tratamiento recibido en este período, así como el tipo de tratamiento multimodal. En este trabajo, todos los pacientes que recibieron tratamiento inicial o durante el seguimiento con inhibidores BRAF/MEK presentaban la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>.

Se analizaron las características clínicas de los pacientes y el tipo de tratamiento inicial y durante el seguimiento recibido en función del estadio AJCC-TNM en el momento del diagnóstico, agrupando para ello los pacientes con estadios IVa y IVb y los resultados se muestran en la [tabla 3](#). El 48,8% de los pacientes presentaban estadio IVa-IVb mientras que el 51,2% presentaba un estadio IVc. No se observaron diferencias significativas en relación con el género y la edad de diagnóstico en función del estadio. El tipo de tratamiento recibido inicialmente y durante el seguimiento se muestra en la [tabla 3](#). Se observaron diferencias significativas en relación con el tratamiento quirúrgico inicial y la resección completa en función del estadio AJCC-TNM en el momento del diagnóstico. En el grupo de pacientes clasificados como estadio IVc, la proporción de pacientes con mutación en *BRAF*<sup>V600E</sup> fue superior y recibieron más tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF/MEK (drabafenib + trametinib) que permitió el rescate quirúrgico en un caso, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La situación final de los pacientes incluidos en este trabajo fue la de fallecimiento en el 95,3% de los casos, mientras que 2 pacientes (4,7%) estaban vivos y en seguimiento al finalizar el estudio, con una mediana de

**Tabla 2** Tratamientos iniciales y a lo largo del seguimiento (tras 3 meses del diagnóstico) de los pacientes con CAT

Tratamiento inicial (primeros 3 meses tras el diagnóstico, n = 43)	
<i>Tratamiento activo</i> (n = 33)	76,7%
Intervención quirúrgica (n = 21)	63,6%
QT (n = 17)	51,5%
RT (n = 16)	48,5%
Inhibidores BRAF/MEK (n = 2)	6,1%
Tratamiento multimodal (n = 17)	51,5%
<i>Tratamiento paliativo-sintomático</i> (n = 10)	23,3%
Tratamiento seguimiento (≥ 3 meses tras el diagnóstico, n = 26)	
<i>Tratamiento activo</i> (n = 11)	42,3%
Intervención quirúrgica (n = 1) <sup>a</sup>	9,1%
QT (n = 8)	72,7%
RT (n = 4)	36,4%
Inhibidores BRAF/MEK (n = 3)	27,7%
Tratamiento multimodal (n = 6)	54,4%
<i>Tratamiento paliativo-sintomático</i> (n = 15)	57,7%
<i>Tratamientos iniciales multimodales</i> (n = 17)	
QT + RT (n = 5)	29,4%
Intervención quirúrgica + RT (n = 4)	23,5%
Intervención quirúrgica + QT (n = 3)	17,6%
Intervención quirúrgica + QT + RT (n = 3)	17,6%
QT + inhibidores BRAF/MEK (n = 1)	5,9%
QT + RT + inhibidores BRAF/MEK (n = 1)	5,9%
<i>Tratamientos seguimiento multimodal</i> (n = 6)	
QT + RT (n = 4)	66,7%
Intervención quirúrgica + inhibidores de BRAF/MEK (n = 1)	16,7%
QT + inhibidores de BRAF/MEK (n = 1)	16,7%

CAT: carcinomas anaplásicos de tiroides; QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

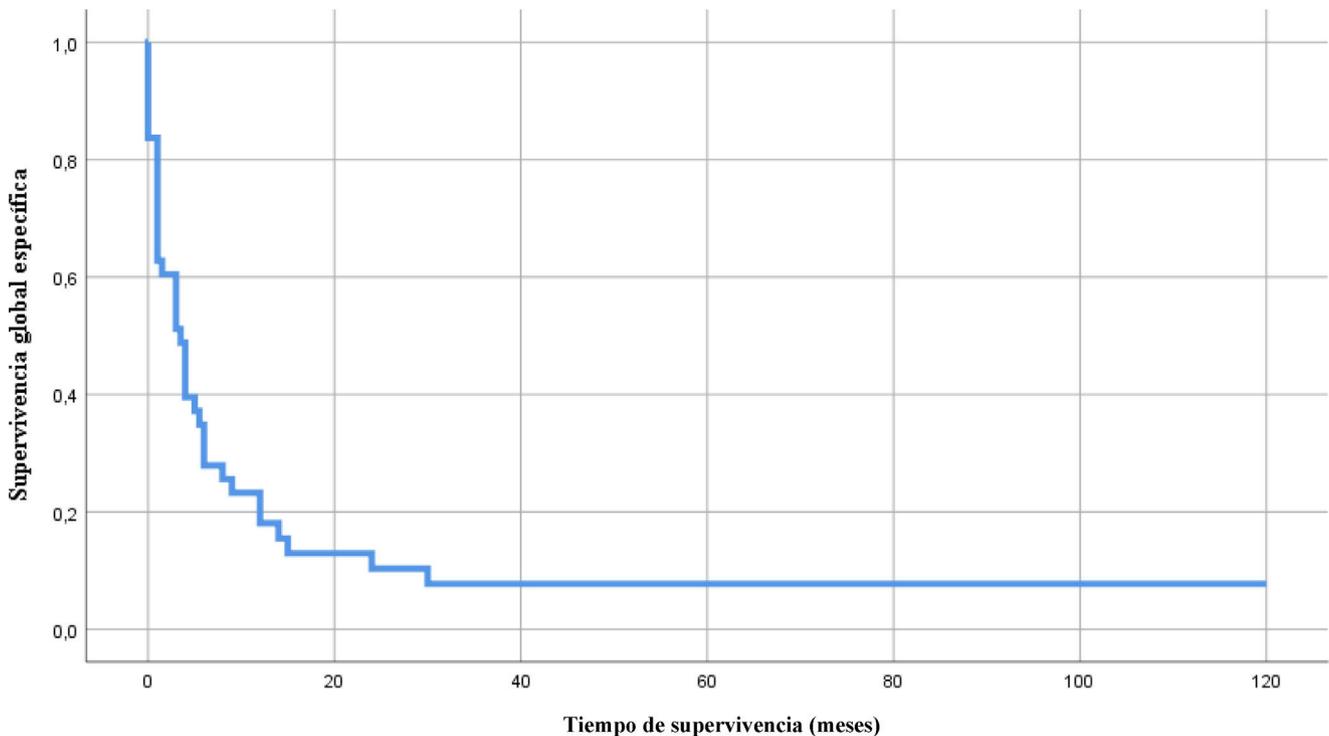
<sup>a</sup> Intervención quirúrgica primaria tras tratamiento con inhibidores BRAF/MEK.

seguimiento de 3,5 meses (RI 1-9). En el análisis de SE 2 pacientes fueron excluidos puesto que fallecieron por otros motivos diferentes al CAT (a los 9 meses tras el diagnóstico con enfermedad residual y a los 120 meses sin enfermedad residual). La media de SE fue de 14,1 meses (DE 4,9), siendo la mediana de 3,5 meses (IC 95% 1,7-5,2) ([fig. 1](#)). El 80,5% presentó una SE menor de un año mientras que 8 pacientes (9,7%) superaron el año y 4 de ellos (9,8%) los 2 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la SE y el estadio AJCC-TNM en el momento del diagnóstico ([fig. 2A](#)). La mediana de SE en los pacientes con estadio IVa-IVb fue de 4 meses (IC 95% 0,3-7,7), mientras que en aquellos con estadio IVc fue de 3 meses (IC 95% 0,1-4,9) (p = 0,44). Se apreciaron diferencias en la probabilidad de SE a favor del tratamiento multimodal inicial y durante el seguimiento, así como en relación con el tratamiento dirigido con inhibidores BRAF/MEK durante el período inicial

**Tabla 3** Características clínicas y tratamientos iniciales y en el seguimiento según la clasificación AJCC-TNM 8.ª edición

	Estadio IVa-IVb (n = 21)	Estadio IVc (n = 22)	p
Género mujer (%)	43,5	56,5	0,45
Edad al diagnóstico (años)	72,2 (DE 10,9)	72,3 (DE 9,3)	0,99
Mutación <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> (%) en los pacientes en los que se realizó el análisis	20	66,7	0,12
Tratamiento quirúrgico inicial (%)	71,4	36,4	0,02
Resección completa (%)	23,8	0	0,02
QT inicial (%)	33,3	45,5	0,44
Inhibidores BRAF/MEK (%)	0	9,1	0,16
RT inicial (%)	33,3	40,9	0,61
Tratamiento quirúrgico en el seguimiento (%)	0	4,5	0,32
QT seguimiento (%)	14,2	22,7	0,48
RT seguimiento (%)	12,5	21,4	0,51
Inhibidores BRAF/MEK seguimiento (%)	0	13,6	0,08

DE: desviación estándar; QT: quimioterapia. RT: radioterapia.



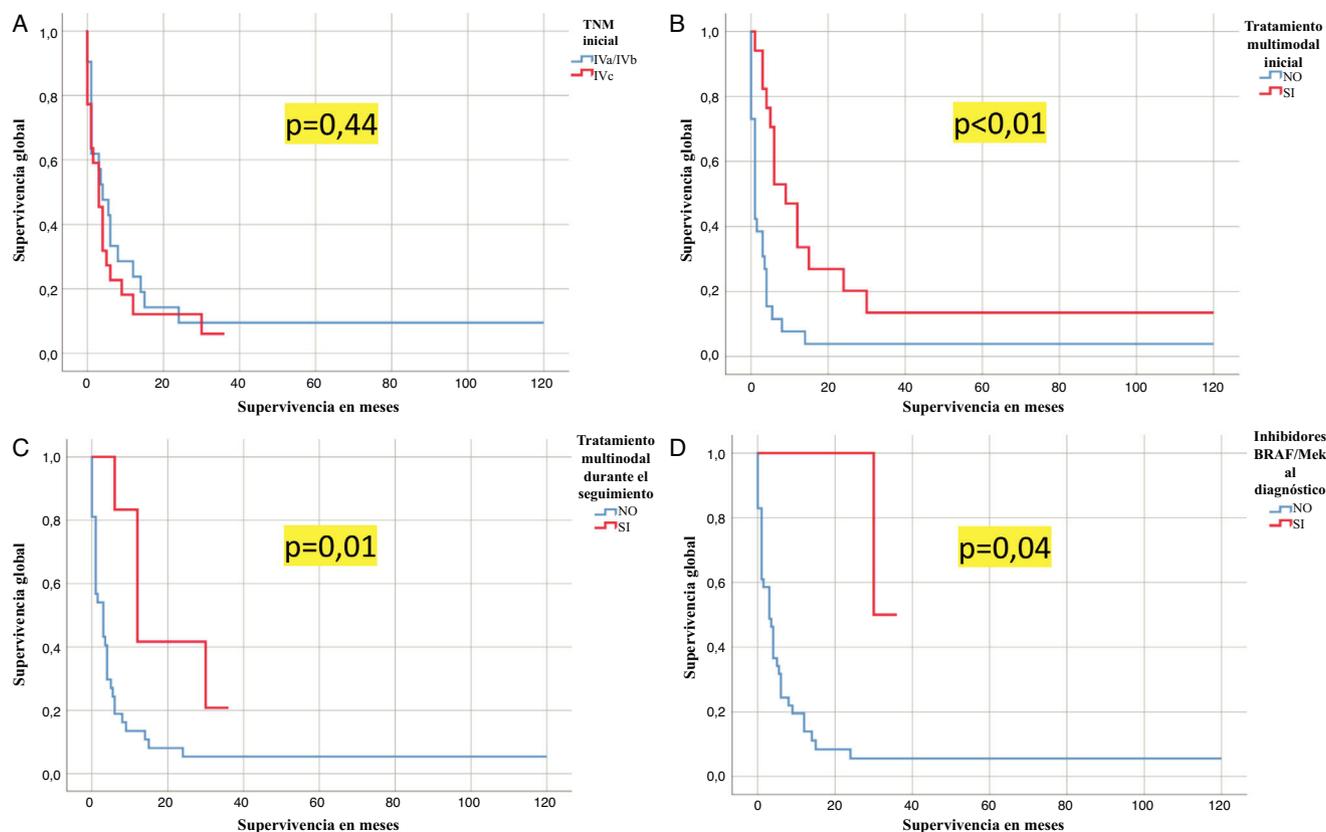
**Figura 1** Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia específica (SE) para la cohorte de carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT).

(figs. 2B-D). La mediana de SE fue mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento multimodal comparados con los que no lo recibieron, tanto en el período inicial (9 meses [IC 95% 4,5-13,5] frente a 1 mes [IC 95% 0,4-1,6], respectivamente,  $p < 0,01$ , fig. 2B) como durante el período de seguimiento (12 meses [IC 95% 5,7-18,3] frente a 3 meses [IC 95% 0,6-5,4],  $p = 0,01$ , fig. 2C). Por último, la mediana de SE en los pacientes que no recibieron tratamiento inicial dirigido con inhibidores de BRAF/MEK fue de 3 meses (IC 95% 1,3-4,7), mientras que en los pacientes que recibieron trata-

miento dirigido con inhibidores de BRAF/MEK no se alcanzó la mediana de SE ( $p = 0,04$ ) (fig. 2D).

## Discusión

La sospecha diagnóstica de CAT se produce ante la presencia de una masa cervical de rápido crecimiento que en ocasiones se asocia a eritema o edema cutáneo<sup>7</sup>. Generalmente se asocia a síntomas y signos ocasionados por la



**Figura 2** Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia específica (SE) en función de distintos factores. A) SE en función del estadio AJCC-TNM en el momento del diagnóstico; B) SE en función del tratamiento multimodal inicial (< 3 meses tras el diagnóstico); C) SE en función del tratamiento multimodal durante el seguimiento (≥ 3 meses tras el diagnóstico); D) SE en función del tratamiento inicial con inhibidores de BRAF/MEK.

invasión de estructuras vecinas o la presencia de metástasis a distancia<sup>7</sup>. En un trabajo retrospectivo en el que se incluyeron 100 pacientes con CAT (52% eran mujeres con una mediana de edad de 70,5 años), al igual que en nuestro estudio, el síntoma inicial de mayor prevalencia en el momento del diagnóstico fue una masa de rápido crecimiento, descrito en el 66% de los casos<sup>8</sup>. En este mismo trabajo<sup>8</sup>, el 31% de los pacientes presentaban infiltración esofágica, traqueal o ambas, mientras que el 55% presentaba afectación ganglionar en el momento del diagnóstico y el 54% metástasis a distancia. En nuestra serie, la presencia de infiltración de estructuras vecinas y afectación ganglionar fue superior, afectando al 76,2% y 78,1% de los pacientes, respectivamente, mientras que la presencia de metástasis a distancia fue similar (51,2% en nuestro caso).

Dada la agresividad del CAT, el diagnóstico precoz es fundamental, siendo esencial para ello el estudio citológico con punción con aspiración mediante aguja fina (PAAF), si bien en ocasiones es preciso realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG) que permita el diagnóstico definitivo y estudio molecular<sup>9</sup>. El estudio inmunohistoquímico es importante en la confirmación del CAT. Por un lado, el índice de proliferación Ki-67 suele ser > 30% y las tinciones para pankeratinas (AE1/AE3) y PAX-8 suelen ser positivas. Sin embargo, las tinciones para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y la tiroglobulina suelen ser negativas a menos que exista un carcinoma diferenciado de tiroides asociado<sup>10,11</sup>. En relación

con el estudio molecular, la mutación en BRAF, específicamente  $BRAF^{V600E}$ , es la mutación más frecuente en los CAT, encontrándose en el 30-70% de los casos<sup>9,12</sup>. En nuestra serie, únicamente en 8 pacientes (18,6%) estaba disponible el análisis del índice de proliferación Ki-67, siendo la mediana > 30%. Por otra parte, la guía de práctica clínica de la *American Thyroid Association* (ATA) publicada en el año 2021 para el manejo de los pacientes con CAT recomienda con un nivel fuerte la realización de estudios moleculares para descartar la presencia de la mutación  $BRAF^{V600E}$  tras el diagnóstico de CAT<sup>13</sup>. En nuestro caso, en el 74,4% de los pacientes incluidos no se realizó la determinación de dicha mutación, aunque hay que tener en cuenta que en este trabajo se han incluido pacientes diagnosticados de CAT desde el año 2002 hasta el año 2022, lo cual puede explicar este resultado.

Al igual que en el caso del diagnóstico, el tratamiento de los pacientes con CAT debe iniciarse de manera precoz y personalizada. 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<sup>13-15</sup>. El enfoque terapéutico suele ser multimodal e incluye cirugía, RT y tratamiento sistémico. Sin embargo, en estos pacientes a menudo se debe considerar el tratamiento paliativo, incluyendo medidas como el control del dolor, soporte nutricional, tratamiento de los síntomas y valoración por parte de

un equipo de salud mental. En nuestra serie pudo realizarse tratamiento activo en el 76,7% de los casos durante los primeros 3 meses tras el diagnóstico, mientras que se redujo al 42,3% de los casos durante el período de seguimiento. En el caso de tumores resecables en estadios IVa y IVb, se recomienda un abordaje quirúrgico mediante tiroidectomía total con linfadenectomía central-lateral profiláctica o terapéutica<sup>13-15</sup>, evitando cirugías más agresivas como laringuectomía o resecciones traqueales o esofágicas<sup>13</sup>. Las guías actuales consideran la cirugía paliativa en estadios más avanzados en casos seleccionados, incluyendo procedimientos preventivos en los que exista un compromiso inminente de la vía aérea, resecciones de enfermedad locoregional por enfermedad metastásica sintomática o en casos con metástasis a distancia en número escaso<sup>13-15</sup>. En este trabajo el tratamiento quirúrgico se pudo llevar a cabo en el 71,4% de los pacientes con estadio IVa-IVb y en el 36,6% de los casos en estadio IVc. Por último, en aquellos casos con CAT irreseccable durante la evaluación inicial, si tras la administración de RT, QT sistémica o inhibidores de BRAF/MEK existe una posibilidad de cirugía, se debe replantear el tratamiento quirúrgico<sup>13</sup>, tal y como se hizo en uno de los pacientes incluidos en este trabajo. El esquema terapéutico inicial de terapia sistémica con inhibidores BRAF/MEK y posterior cirugía se ha asociado a un aumento de la supervivencia global<sup>16-18</sup>. En el CAT estadio IVc, la QT sistémica con doxorubicina, taxanos y derivados de platino se ha considerado el tratamiento de elección, bien de manera aislada o bien asociada a la RT de intensidad modulada<sup>13-15</sup>. En aquellos pacientes con CAT y mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>, la terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK (drabafenib y trametinib), aprobada desde el año 2018 por la FDA, es el tratamiento de primera elección según las guías de la ATA<sup>13</sup> en los estadios IVc y IVb irreseccable en los que no se administra RT, con un nivel de recomendación fuerte.

Los avances terapéuticos experimentados en el manejo de esta entidad han propiciado una mejoría significativa de la supervivencia en los pacientes con CAT. En un estudio retrospectivo publicado en el año 2020 la supervivencia media fue de 9,5 meses<sup>16</sup>. Los factores que se asociaron de manera estadísticamente significativa a una mejoría de la SE en este trabajo fueron el diagnóstico de CAT durante el período 2017-2019 frente al período 2000-2013 (HR 0,5 [IC 95% 0,38-0,67];  $p < 0,001$ ), el tratamiento personalizado (HR 0,49 [IC 95% 0,39-0,63];  $p < 0,001$ ), el tratamiento con inmunoterapia (HR 0,58 [IC 95% 0,36-0,94];  $p = 0,03$ ) y el rescate quirúrgico tras el tratamiento con inhibidores BRAF/MEK (HR 0,29 [IC 95% 0,1-0,94];  $p = 0,02$ )<sup>16</sup>. En otro trabajo ya comentado<sup>8</sup>, la SE fue de 26, 11 y 3 meses en los pacientes en estadio IVa, IVb y IVc, respectivamente, y el tratamiento multimodal se asoció a una mejoría de la SE, pero únicamente en los pacientes con estadio IVc (HR 1,05 [IC 95% 1,01-1,08];  $p < 0,001$ ). En nuestro caso, la SE fue también muy baja y el estadio AJCC-TNM no fue un factor que se asoció con diferencias significativas, en contraposición a el tratamiento multimodal inicial y durante el seguimiento de los pacientes, así como la terapia dirigida con inhibidores BRAF/MEK.

Este trabajo tiene una serie de limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de carácter retrospectivo donde los diferentes tratamientos recibidos por parte de los pacientes no han sido aleatorizados ni existe un grupo control y, por

otro lado, a pesar de tratarse de un trabajo multicéntrico, el número de pacientes incluido es inferior al de otras series publicadas. Además, el índice de proliferación Ki-67 no está disponible en la mayoría de los casos, por lo que no se ha podido realizar el análisis de SE en función de este parámetro. Por otra parte, el estudio molecular tampoco está disponible en muchos casos, ya que las guías de práctica clínica actuales se publicaron posteriormente a la inclusión de la mayoría de los casos y la determinación de la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> no está disponible en la mayoría de los hospitales de Castilla-La Mancha. Por último, en nuestro caso, el tratamiento con inhibidores BRAF/MEK se empleó únicamente en los pacientes con mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>, lo que limita los resultados al analizar la influencia del tratamiento dirigido en la supervivencia de los pacientes con CAT incluidos en esta serie. Sin embargo, tiene la fortaleza de tratarse de un estudio multicéntrico que refleja el manejo clínico en vida real de los pacientes con CAT desde el punto de vista de un sistema público de salud. Como conclusión, el CAT sigue siendo un tumor agresivo con baja supervivencia que requiere un abordaje terapéutico precoz, multidisciplinar, personalizado y multimodal. Son necesarios más estudios multicéntricos para valorar si los avances terapéuticos de los últimos años en el manejo de esta entidad han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes con CAT.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2019.0415>.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-48, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.2719>.
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27:751-6, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0102>.
- Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, Blanchard P, Sandulache VC, Lai SY, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123:1653-61, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30493>.
- 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;231:329-38, <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200003000-00005>.
- 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;124:52-7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-4001\(99\)80042-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-4001(99)80042-7).
- Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Can-

- cer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48:269–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.010>.
8. Wendler J, Kroiss M, Gast K, Kreissl MC, Allelein S, Lichtenauer U, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:521–9, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0574>.
  9. Silver Karcioğlu A, Iwata AJ, Puzstaszeri 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;130:174–80, <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22519>.
  10. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid.* 2020;30:1505–17, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0086>.
  11. Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J, Alexiev BA. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol.* 2018;82:140–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.027>.
  12. Wang X, Ying T, Yuan J, Wang Y, Su X, Chen S, et al. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30:e220344, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-22-0344>.
  13. 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, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0944>.
  14. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Res.* 2020;13:17, <http://dx.doi.org/10.1186/s13044-020-00091-w>.
  15. Rao SN, Smallridge RC. Anaplastic thyroid cancer: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37:101678, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2022.101678>.
  16. 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;6:1397–404, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3362>.
  17. Zhao X, Wang JR, Dadu R, Busaidy NL, Xu L, Learned KO, et al. Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAFV600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid.* 2023;33:484–91, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2022.0504>.
  18. Herranz-Antolín S, Sánchez-Cendra C, Romo-Gonzales JE, García Gil JM, De la Fuente-Escobar JP, Rosell-Cernevilla A. Anaplastic thyroid cancer with prolonged survival. Report of a clinical case. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2023;70:222–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2023.03.010>.