

Y. Cabrera
C. Tacuri
S. Redondo
E. Tello
S. Mateos
E. Álvarez
A. Nieto
A. Zapico

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). España.

Correspondencia:

Dra. Y. Cabrera Guerra.
Alejandro González, 3, 7.º C.
28028 Madrid. España.
Correo electrónico: Jasmiclasmi@yahoo.es

Fecha de recepción: 08/07/03
Aceptado para su publicación: 10/11/03

**Metástasis tiroidea del
carcinoma de mama.
Descripción de un caso
clínico**

143

*Thyroid metastases from breast
cancer. A case report*

RESUMEN

Las metástasis tiroideas son raras (3%) y pueden proceder de cualquier neoplasia que metastatice por vía hemática, como el cáncer de mama. Cualquier nódulo tiroideo en pacientes con tumor primario conocido no tiroideo, se debe estudiar. Lo recomendable es combinar la citología-aspiración con aguja fina y el ultrasonido, que permite diferenciar nódulos únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales, y detecta afectación linfática del cuello. El tratamiento suele considerarse paliativo porque es habitual que la masa tiroidea aparezca en el contexto de otras metástasis. El diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo con quimioterapia y radioterapia, pueden contribuir a prolongar la supervivencia.

PALABRAS CLAVE

Metástasis tiroideas. Carcinoma de mama. Nódulo tiroideo.

ABSTRACT

Thyroid metastases are rare (3%) and can proceed from any neoplasm that metastasizes

hematogenously, such as breast cancer. Any thyroid nodule in patients with a known primary nonthyroid tumor must be evaluated. The combination of ultrasound and fine needle aspiration cytology is recommended to determine whether nodules are solitary or multiple, unilateral or bilateral, and whether there is neck lymph node involvement. Treatment used to be considered palliative because the thyroid mass usually appears in the context of polymetastases. Early diagnosis and aggressive treatment with chemotherapy and radiotherapy may help to prolong survival.

KEY WORDS

Thyroid metastasis. Breast carcinoma. Thyroid nodule.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de países industrializados, y su principal causa de mortalidad se atribuye a la propagación metastásica del tumor primario. Lugares comunes de metástasis son los ganglios linfoides, el hueso, el pulmón y el hígado. Metástasis menos frecuentes se desarrollan en cerebro, tiroides, corazón,

144 piel, glándulas adrenales, ovario, útero, bazo y páncreas. El objeto del artículo es la descripción de un caso con metástasis en tiroides, 6 años después de la cirugía del tumor primario en el Área 3 de la Comunidad de Madrid, en el Hospital Príncipe de Asturias.

CASO CLÍNICO

Paciente de 55 años, cuyo antecedente familiar principal era que el padre presentó un cáncer de próstata, y cuyos antecedentes personales consistían en hipertensión arterial, hipotiroidismo e hipercolesterolemia, sin precisar tratamiento médico. La paciente había presentado la menarquía a los 14 años, la menopausia a los 50 años y entre ambos un tipo menstrual 4-5/28, 2 abortos y 2 partos.

Acudió a la consulta de ginecología donde fue diagnosticada de carcinoma de mama derecho con estudio de extensión negativo (T2 N1 Mo). En 1994, se le realizó una cuadrantectomía con linfadenectomía derechas. El resultado anatomopatológico que se obtuvo fue de carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado con áreas de carcinoma intraductal y abundante proliferación papilar intraductal atípica, con 2 de 11 ganglios linfáticos infiltrados. Los receptores de estrógenos eran positivos y los de progesterona negativos. La paciente rechazó quimioterapia y se trató con radioterapia y tamoxifeno.

Se realizó un seguimiento posquirúrgico cada 3-6 meses durante 5 años, con exploración ginecológica completa, ecografías ginecológica y hepática, citologías, mamografías, radiografía de tórax y gammagrafía. Además se monitorizó el CEA y el CA 15,3, y el primer valor de este último fue de 29,42 U/ml (valor normal: < 30). El valor del CA 15,3 se mantuvo estable hasta el año 2000, en el que se apreció un aumento progresivo de éste, con estudio de extensión en repetidas ocasiones negativo. Finalmente, en 2001, con un CA 15,3 de 91,4 U/ml, se detectó, con la tomografía de emisión de positrones (PET), una lesión sospechosa de malignidad en la región supraclavicular medial izquierda. Se realizó una ecografía de partes blandas, y se observó una lesión sólida en el lóbulo tiroideo izquierdo con centro quístico, que tras la punción aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada, confirmó citología positiva para células malignas de origen mamario. La citología confirmó pro-

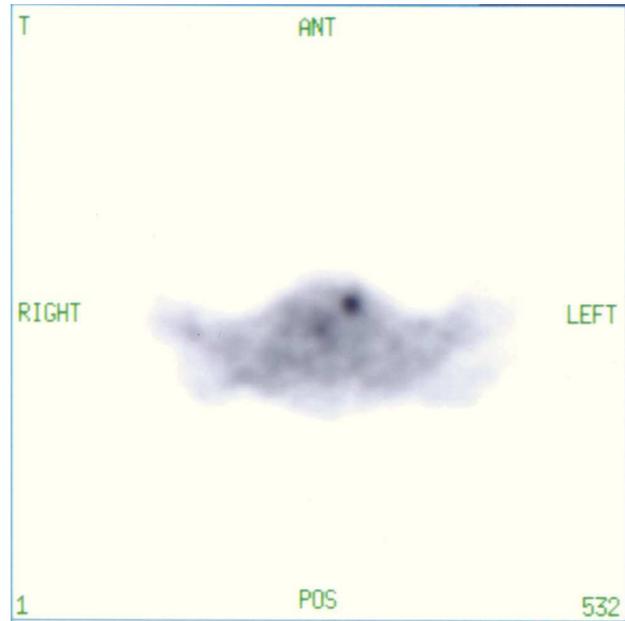


Figura 1. Hipercaptación de lóbulo tiroideo izquierdo.

liferación neoplásica con morfología papilar, células de pequeño tamaño con vacuola única intracitoplasmática, con cuerpos de magenta ocasional, sin alteraciones nucleares de carcinoma papilar. Se realizó estudio inmunohistoquímico sobre una preparación fijada en alcohol, y la tiroglobulina resultó negativa. En el comité de tumores se decidió administrar 6 ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, epirrubicina y fluoracilo (FEC). El CA 15,3 llegó a alcanzar un valor máximo de 130,5 U/ml, que coincidió con la aparición de metástasis ósea y fractura patológica secundaria del tercio distal del húmero izquierdo en el año 2002. Recibió radioterapia paliativa (8 Gy) y, actualmente, el CA 15,3 ha descendido hasta 49,7 U/ml.

La paciente ha pasado su última revisión en mayo de 2003. Vive con enfermedad (3 nódulos pulmonares compatibles con metástasis).

DISCUSIÓN

El carcinoma de mama metastatiza por orden de frecuencia de mayor a menor, en pulmón, hígado, hueso, pleura, glándulas adrenales, piel, cerebro, ovarios y tiroides¹. Es un tumor que metastatiza con más frecuencia y más extensamente si se compara



Figura 2. Proyección lateral izquierda.

con otras neoplasias sólidas. Influye el tipo histológico (el lobulillar infiltrante metastatiza tarde o temprano en un 50%²), la edad (después de la menopausia las metástasis se vuelven menos frecuentes, especialmente por encima de los 65 años), la irradiación sobre la neoplasia primaria³, la amplificación de los oncogenes *c-erb B2*, *c-erbA6* y el gen *nm23-H1* que parece desempeñar un papel importante en las metástasis de los órganos productores de hormonas^{4,5}. Existe un estudio de cáncer de mama tratado con cirugía conservadora, disección axilar y radioterapia, en el que se observó que aquellas mujeres con fracaso local tenían un riesgo aumentado de metástasis a distancia⁶.

Generalmente, la metástasis tiroidea es infrecuente y puede proceder de neoplasias primarias que se diseminan por vía hemática, principalmente el melanoma (39%) y las neoplasias de riñón (12%), mama (12%) y pulmón (11%). Otros, como el cáncer de páncreas y colon, el adenocarcinoma de estómago y el leiomiomasarcoma, lo hacen en menor medida^{7,8}. Sin embargo, Ménégau y Chigot opinan que en la prác-

tica clínica, la neoplasia que con más frecuencia metastatiza en el tiroides es la renal, mientras que la procedencia desde un melanoma es muy rara⁹.

Se han desarrollado diferentes series de autopsias que establecen que las metástasis en tiroides son raras y que el porcentaje varía desde el 1,25% en autopsias de pacientes no seleccionados, hasta el 24% en pacientes con neoplasias malignas diagnosticadas¹⁰. Este amplio rango en la incidencia se debe presumiblemente a los distintos protocolos de rastreo, que al omitir la exploración microscópica de la glándula, conducen al diagnóstico sólo de las lesiones "evidentes", que representan menos del 40%⁸.

A pesar de que la glándula tiroidea es el segundo órgano más vascularizado, es relativamente resistente a las metástasis, con un porcentaje global del 3%. Entre las hipótesis que explican este hecho, se encuentra la que propone que la alta concentración de yodo ejercería un efecto metabólico de freno en el desarrollo de las metástasis, o aquella otra que postula que las hormonas tiroideas tienen un efecto citostático sobre las células metastásicas⁸⁻¹⁰.

La metástasis tiroidea puede ser sincrónica al carcinoma de mama o incluso ser la primera manifestación de la enfermedad maligna aún sin diagnosticar. No obstante, en el 80% de los casos es metacrónica, es decir, aparece después del tratamiento del cáncer de mama. Típicamente las metástasis tiroideas aparecen varios años (de 10 a 15) después del diagnóstico de malignidad mamaria¹¹.

Las metástasis en el tiroides se presentan generalmente en el contexto de metástasis múltiples y asientan sobre lesiones tiroideas preexistentes (adenomas, bocio, etc.). En nuestro caso, la paciente presentaba metástasis óseas y pulmonares concomitantes, además de un hipotiroidismo. Coincidiendo con el caso presentado, se ha publicado que las pacientes con receptores estrogénicos positivos metastatizan con más frecuencia en la glándula tiroides y paratiroides¹²⁻¹⁵. Aquellas con receptores de progesterona positivos metastatizan más en miocardio, intestino delgado, estructuras con uroepitelio, tiroides y paratiroides. Por último, las que tienen los receptores estrogénicos negativos metastatizan con más frecuencia en las leptomeninges¹⁶.

Las metástasis tiroideas raramente presentan clínica aparente durante la vida del paciente, por ello son hallazgos más frecuentes en autopsias. La mayoría de los pacientes que son diagnosticados en vi-

146 da de metástasis en tiroides, presentan dolor, nódulo palpable, bocio multinodular, sensación de plenitud en el cuello o cambio en la voz por afectación del nervio laríngeo recurrente, entre otros. Sin embargo, raramente se ve afectada la función tiroidea. Otras veces, se llega al diagnóstico por un parámetro indirecto, el CA 15,3, cuyos valores se ven aumentados en el cáncer de mama primario o recurrente (salvo cuando la enfermedad es muy precoz) y sirve para la monitorización del éxito del tratamiento y detección de la recurrencia¹⁷.

Con la mejora de las técnicas de imagen en los últimos años, la detección temprana de lesiones secundarias, es cada vez más frecuente, incluso en localizaciones tan atípicas como la tiroidea. La diferenciación entre lesión primaria (rara, con una incidencia de 4 casos cada 100.000 individuos y año) o tumor metastático de tiroides es muy difícil, aunque necesaria dada su importancia en el pronóstico¹⁸. La ultrasonografía es una técnica de estudio que se emplea de rutina en el caso de aumento de la glándula tiroides, masa palpable o alteraciones en su función endocrina. Ferrozzi estima que podría incluirse como técnica de cribado en los protocolos de seguimiento de neoplasias que más metastatizan en tiroides, como el melanoma, las de riñón y las de mama. La garantía en el estudio de nódulos hipoeoicos o de aquellas lesiones sospechosas, es la biopsia ecoguiada^{19,20}. La tomografía computarizada está indicada en el seguimiento del carcinoma de mama. Los hallazgos de metástasis son extremadamente variables y dependen del tipo y tamaño de la lesión secundaria^{21,22}.

Existe un síndrome descrito extremadamente raro, que se denomina síndrome de Cowden, que

consiste en la asociación de lesiones cutáneas en el 80% de las pacientes, mayoritariamente benignas (triquilemomas mucocutáneos, queratosis palmo-plantar, etc.) con un incremento en la susceptibilidad para desarrollar cánceres de mama y de tiroides. Este síndrome se relaciona con una mutación en el gen *PTEN*, que actúa normalmente como gen supresor tumoral. El diagnóstico es clínico, y nuestra paciente no reúne los criterios diagnósticos dados por el Congreso Internacional del Síndrome de Cowden²³⁻²⁶.

La actitud terapéutica dependerá de las circunstancias del diagnóstico y del tipo de cáncer primitivo. Si el tumor primitivo no se conoce y es un hallazgo sorpresa, la actitud es discutida. Algunos autores proponen lobectomía extracapsular. La multifocalidad de la lesión obligará a la tiroidectomía total. El cáncer primitivo se ha de tratar inmediatamente, si es posible con cirugía radical después del estudio de extensión. Otra situación bien diferente es el antecedente de cáncer conocido y tratado; en este caso, en ausencia de recidiva local o de otras metástasis, se realizará tiroidectomía total con extirpación ganglionar yugulocarotídea bilateral. En caso de tumores voluminosos extendidos a tráquea o esófago, o metástasis de otra localización, la cirugía no está indicada y como alternativa paliativa se emplea la radioterapia y la quimioterapia^{9,10}.

El pronóstico dependerá del cáncer primitivo que produce la metástasis y de las circunstancias del diagnóstico. En el caso del cáncer de mama conocido y tratado, el pronóstico generalmente es mejor porque la metástasis suele ser única, bien circunscrita y no comprime órganos vecinos⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urano Y, Fukushima T, Kitamura S, Mori H, Baba K, Aizawa S. Statistical studies on metastasis of breast cancer and cancer metastasis to the breast. *Japan Journal of Cancer Clinics* 1986;205-23.
2. Tacuri C, Delgado JJ, Garrido N, Nieto A, Zapico A, Cortés-Prieto J. Metástasis intraabdominales de un carcinoma lobulillar infiltrante de mama. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:26-9.
3. Nakamura T, Sakamoto G, Kitagawa T, Kasuga T, Sugano H. Visceral metastasis in 135 cases of breast cancer: evaluation at autopsy. *Japan Journal of Cancer Clinics* 1983;29:1717-20.
4. Tavassoli M, Quirke P, Farzaneh F, Lock NJ, Mayne LV, Kirkham N. C-erbB-2/c-erbA co-amplification indicative of lymph node metastasis, and c-myc amplification of high tumour grade, in human breast carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:505-10.

5. Okubo T, Inokuma S, Takeda S, Itoyama S, Kinoshita K, Sugawara I. Expression of nm23-H1 gene product in thyroid, ovary, and breast cancers. *Cell Biophysics* 1995;26:205-13.
6. Moreno F, Rodríguez D, Pera J, Polo A, Martínez A, Gómez J, et al. Young age and breast conservative treatment. *Eur J Cancer* 1996;32:23.
7. Smith SA, Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration. Usefulness for diagnosis and management of metastatic carcinoma to the thyroid. *Arch Intern Med* 1987;147:311-2.
8. Ferrozzi F, Bova D, Campodonico F, De Chiara F, Conti GM, Bassi P. US and CT findings of secondary neoplasms of the thyroid – a pictorial essay. *Clin Imaging* 1998;22:157-61.
9. Ménégau F, Chigot P. Secondary malignant tumors of the thyroid gland. *Ann Chir* 2001;126:981-4.
10. Cheung AYC, Donner L, Capen C. Metastatic adenocarcinoma of the uterine cervix to the thyroid gland. *Clin Oncol* 2000;12:60-1.
11. Spissu M, Boato R, Menghi R, Soro R, Tanda F, Masia S, et al. Metastasi tiroides da carcinoma della mammella. *Minerva Med* 1987;78:1247-50.
12. Feldman PA, Madeb R, Naroditsky I, Halachmi S, Ofer N. Metastatic breast cancer to the bladder: a diagnostic challenge and review of literature. *Urology* 2002;59:138.
13. Salazar EL, Morales R, Calzada L. Infiltrating duct breast carcinoma: the role of estradiol and progesterone receptors. *Gynecol Obstet Mexico* 1994;62:85-90.
14. Molteni A, Bahu RM, Battifora HA, Fors EM, Reddy JK, Rao MS, et al. Estradiol receptor assays in normal and differentiation. *Ann Clin Lab Sci* 1979;9:103-8.
15. Ro JY, Guerrieri C, El-Naggar AK, Ordóñez NG, Sorge JG, Ayala AG. Carcinomas metastatic to follicular adenomas of the thyroid gland. Report of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:551-6.
16. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic breast carcinoma. *Am J Med* 1984;76:11-7.
17. Ogawa T, Izuo M, Morita H, Ishida T, Iino Y, Hoshino K. Evaluation of a tumor-associated antigen CA15-3 in the sera of patients with breast cancer: *Japan Journal of Cancer Clinics* 1986;32:27-32.
18. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:37-41.
19. Czech JM, Lichtor TR, Carney JA, Van Hereden JA. Neoplasms metastatic to the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155:503-5.
20. Bult P, Verwiel JM, Wobbles T, Kooy-Smith MM, Biert J, Holland R. Malignant adenomyoepithelioma of the breast with metastasis in the thyroid gland, years after excision of the primary tumor. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2000;436:158-66.
21. Shih-Yi L, Huey-Herng SW, Ming-Chen C, Kam-Tsum T, Tin-I L, Honh-Da L. Diagnosis of thyroid metastasis in cancer patients with thyroid mass by fine needle aspiration cytology and ultrasonography. *Chin Med J (Engl)* 2002;65:101-5.
22. Chung S, Kim EK. US findings in metastatic disease to the thyroid. *Clin Imaging* 1998;22:157-61.
23. Tsubosa Y, Fukutomi T, Tsuda H, Kanai Y, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, et al. Breast cancer in Cowden's disease: a case report with review of the literature. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1998;28:42-6.
24. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genetics* 2001;38:159-64.
25. Perren A, Weng LP, Boag AH, Ziebold U, Thakore K, Dahia PL, et al. Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the breast. *Am J Pathol* 1999;155:1253-60.
26. Curry P, Fentiman IS. Management of women with a family history of breast cancer. *Int J Clin Pract* 1999;53:192-6.