

# Transformación de carcinoma papilar a anaplásico. Presentación de un caso y revisión de la literatura

*Dr. Daniel Sánchez-Ávila,\* Dr. Juan José Granados-Romero,\*\* Dr. Gerardo Martínez,\*\*\*  
Dr. Felipe Estrada-León\*\*\*\**

## Resumen

Ocasionalmente se presenta un abrupto cambio del curso de la enfermedad, el cáncer que presenta por varios años sin progresión e invasión notable muestra un rápido crecimiento. Se presenta el caso de una paciente con tumoración a nivel tiroideo y en donde la biopsia reporta carcinoma papilar, por lo que es programada para tiroidectomía total y exploración de cuello. Los hallazgos transoperatorios reportan tumoración tiroidea que desplaza la tráquea hacia la derecha de aproximadamente 10 x 5 x 8 cm bilobulada, el cual toma nervio laríngeo recurrente izquierdo y mediastino anterior y hacia la cara anterior de esófago cervical aproximadamente 4 cm, se realiza tumorectomía, sacrificando nervio laríngeo recurrente izquierdo, esofagectomía cervical y fístula mucosa esofágica, traqueostomía y gastrostomía tipo Stamm. El reporte patológico de la tumorectomía fue tumor anaplásico de tiroides asociado a carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular que invade cápsula y tejidos adyacentes.

El tratamiento quirúrgico de estos tumores presenta diversas modalidades. Es frecuente que este tipo de tumores altamente invasivos envuelva sitios críticos, vasos sanguíneos de importancia, nervios y tráquea por lo que el cirujano se debe limitar a su resección y protección de la vía aérea.

El paciente, motivo de este informe, es un ejemplo de transformación de histología de carcinoma papilar a carcinoma anaplásico de tiroides, el cual ha sido documentado por otros autores. La coexistencia de carcinomas bien diferenciados y otros indiferenciados, con cambios microscópicos transicionales, junto con un cambio abrupto en el curso clínico, apoya el concepto de progresión a partir de carcinomas bien diferenciados.

Palabras clave: carcinoma papilar, carcinoma anaplásico, tumores tiroideos.

## Summary

Ocasionalmente there is abrupt change in the course of an illness; the cancer present for many years without progression and in invasion shows quick growth.

In general this was associated to biological changes from the same tumor and histologic changes in the origin of the original carcinoma to the transformation carcinoma indifferently.

This reports the case of one patient with thyroid neoplasms and biopsy report papillary carcinoma. In the transoperative period, the report presents thyroid tumoration that displaces the trachea to the right, approximately 4 cm. We did a tumorectomy with a sacrifice from the left recurrent laryngeal nerve, cervical esophagectomy, tracheostomy, and stamptype gastrostomy. The pathology report of the surgery was anaplastic tumor of thyroid with follicular pattern that invaded the capsule.

The surgical treatment of this kind of tumor presents different natures and this kind of tumor is so invasive frequently that they involve critical sites.

The patient, the subject of this report, is an example of histologic transformation of papillary carcinoma to thyroid anaplastic carcinoma, previously documented by other authors. The co-existence of carcinomas-some well differentiated and others not differentiated-with transitional microscopic changes, together with an abrupt change in the clinical course, supports the concept of progression from well differentiated carcinomas.

Key words: Papillary carcinoma, Anaplastic carcinoma, Thyroid neoplasms.

Hospital Central Norte de Pemex México, D.F. Servicios de Oncología Quirúrgica y Patología.

\* Médico adscrito al Servicio de Oncología Quirúrgica.

\*\* Médico residente de 4º año de Cirugía General.

\*\*\* Médico residente de 2º año de Cirugía General.

\*\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Patología.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Daniel Sánchez-Ávila

Calle 651 No. 165. Col. San Juan de Aragón. C.P. 07979. México, D. F.

Recibido para publicación: 10-06-2000.

Aceptado para publicación: 07-07-2000.

## Introducción

El adenocarcinoma de tiroides es generalmente una enfermedad indolente caracterizada por crecimiento lento del tumor y larga historia natural.

Ocasionalmente se presenta un abrupto cambio del curso de la enfermedad. El cáncer que presenta por varios años sin progresión e invasión notable, muestra rápido crecimiento, generalmente asociado a cambios biológicos del mismo tumor y cambios histológicos que originan que el carcinoma original se transforme a carcinoma indiferenciado, considerado como transformación anaplásica<sup>(1-3)</sup>.

El pleomorfismo presentado en estos casos se conoce desde hace mucho tiempo y coexiste con buena diferenciación y carcinoma metastásico indiferenciado<sup>(1)</sup>.

La apoptosis tiroidea es bien conocida por el receptor FAS (CD 95) y es propuesta como un mecanismo de la citotoxicidad observada en la tiroiditis. En estudios recientes se ha demostrado presencia de cáncer papilar y su manejo con anticuerpo anti-fas reduce de manera significativa su citotoxicidad en presencia de interferón gamma y ciclofosfamida, mejorando de forma importante la apoptosis de tejido tiroideo, y por lo tanto, su progresión a un tumor indiferenciado<sup>(18)</sup>.

El curso clínico de estos pacientes puede ser dividido en dos fases:

a) fase lenta en donde el tumor se torna con crecimiento lento y estacionario y b) se torna con crecimiento rápido, el cual se muestra agresivo con extensión local o compresión de vía aérea y esófago o invadir vasos sanguíneos, presencia de metástasis a órganos vitales, llegando a un corto periodo de supervivencia.

Se pueden dividir estos casos en varios grupos derivados de la experiencia previa de varios autores:

I. Tipo de crecimiento rápido; ésta sólo se compone de una sola fase de rápido crecimiento y no presenta un componente lento.

II. Tipo de crecimiento acelerado; a la fase inicial de crecimiento lento se sigue una transición de fase rápida. La muerte ocurre usualmente en menos de un año posterior al cambio de fase.

III. Tipo de crecimiento lento; el periodo entre el crecimiento del tumor y la muerte es usualmente prolongado y este crecimiento es insidioso<sup>(4)</sup>.

El carcinoma anaplásico de tiroides representa aproximadamente de 10 al 15% de todos los carcinomas de tiroides, la evidencia de su agresividad y aun más de su transformación nos la muestra su supervivencia que a 5 años es de 3.6% y una supervivencia media de 4 meses. El pronóstico relativamente favorable se presenta cuando son unilaterales, el tumor mide menos de 5 cm, no existe invasión a tejidos adyacentes y ausencia de invasión locorregional a ganglios<sup>(5)</sup>.

La clasificación manejada por la *American Joint Committee* para tumoraciones tiroideas es la que se presenta en el cuadro I.

Por lo anterior presentamos el caso de un paciente que presentó tumoración tiroidea diagnosticada como papilar, la cual posteriormente se transformó a anaplásico con crecimiento rápido significativo.

### Presentación del caso

Paciente masculino de 71 años de edad sin antecedentes oncológicos de importancia, portador de HAS controlada y sólo con cirugías ortopédicas a nivel de rodilla.

Su padecimiento actual lo refiere con presencia de disfagia a sólidos y crecimiento a nivel de hemicuello izquierdo súbito de varios días de evolución, se toma biopsia con aspiración con aguja fina y se reporta como lesión quística sin evidencia de células neoplásicas, posterior a este estudio presenta aumento de disfagia a sólidos, y expectoración hialina abundante, disnea de pequeños esfuerzos, motivando su internamiento hospitalario de urgencia por dificultad respiratoria, a la exploración física dirigida presenta masa blanda

Cuadro I

Estado	Folicular <45 años	Folicular > 45 años	Medular (ninguna edad)	Anaplásico (ninguna edad)
I	M0	T1	T1	
II	M1	T2-T3	T2-T4	Ningún T,
III		T4 o N1	N1	N o M
IV		M1	M1	

T (tumor): T1 < 10 mm: T2 10-40 MM: T3 > 40 MM: T4 extratiroides. N (Nódulo); N 0 nódulo negativo: N1 Nódulo positivo. M (metástasis): M0 no metástasis a distancia M1 metástasis a distancia<sup>(6)</sup>.

de 3 cm en nivel III izquierdo no fijo a planos profundos, móviles y doloroso.

Su TAC de cuello reporta masa dependiente de tiroides en lóbulo izquierdo lobulada de contornos irregulares, heterogénea a expensas de imágenes cálcicas y quísticas en su interior que desplazan en sentido contralateral a la tráquea con dimensiones de 6.6 x 4.2 cm, se toma biopsia dirigida con Trucut y se reporta como tumor compatible con carcinoma papilar con patrón folicular y desmoplasia. Por lo anterior el programa para exploración quirúrgica a nivel tiroideo por oncología. Los hallazgos transoperatorios reportan tumoración tiroidea que desplaza la tráquea hacia la derecha de aproximadamente a 10 x 5 x 8 cm bilobulada, el cual toma nervio laríngeo recurrente izquierdo y mediastino anterior y hacia la cara anterior de esófago cervical aproximadamente 4 cm, se realiza tumorectomía sacrificando nervio laríngeo recurrente izquierdo, esofagectomía cervical y fístula mucosa esofágica, traqueostomía y gastrostomía tipo Stamm, el reporte patológico de la tumorectomía, tumor anaplásico de tiroides asociado a carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular que invade cápsula y tejidos adyacentes.

El manejo posoperatorio fue a base de coloides, cristaloideos y triple esquema antibiótico, bloqueadores  $H_2$ , heparina profiláctica, soporte ventilatorio y monitoreo multiorgánico en terapia intensiva, se inicia dieta al 5° día por sonda de gastrostomía y evoluciona de forma satisfactoria, la valoración por foniatría encontrando paresia cordal derecha condicionada por el estado inflamatorio y parálisis cordal izquierda encontrándose la herida quirúrgica limpia sin colecciones, no secreciones, traqueostomía sin alteraciones al igual que el estoma de la fístula mucosa esofágica, se egresa de hospitalización satisfactoriamente con adecuada tolerancia de la dieta por gastrostomía. Actualmente en manejo con radioterapia y quimioterapia.

## Discusión

Los estudios realizados nos indican que la media de la edad en que se presentan estos casos es de 65 años, los síntomas de presentación consisten en una masa localizada en cuello y en menor grado, disnea, dolor cervical, disfagia, tos y pérdida de peso. La mayoría de los pacientes presenta diseminación cervical, los exámenes radiológicos muestran diseminación ostemetastásica, de acuerdo a la clasificación patológica los tumores pueden ser divididos en: células pequeñas, células gigantes, tipo mixto y células alargadas, el más frecuente en pacientes con rápido crecimiento, el tamaño de la lesión (6 cm o más) fueron asociados con peor pronóstico, y las lesiones de 0 a 5 cm son asociadas a mejor supervivencia, histológicamente los pacientes con células pequeñas presentan mejor supervivencia que con la presencia de células grandes.

Cuadro II. Síntomas de 82 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides.

Síntomas	No. pacientes
Masa en región tiroidea	71
Disnea	41
Ronquera	35
Dolor cervical	33
Disfagia	27
Pérdida de peso	20

Por lo anterior, todo aquel paciente con patología tiroidea previa y con masa mayor de 6 cm, de progresión rápida, se deberá descartar carcinoma de tiroides anaplásico.

Por lo anterior, este paciente presenta muchas de las características previas para catalogarlo como de crecimiento rápido, la sintomatología presentada es muy similar a la presentada por Cornelius en 82 pacientes con cáncer anaplásico<sup>(5)</sup>.

La incidencia varía de este tipo de cáncer, difiere geográficamente, en los Estados Unidos es de alrededor 10 a 15%, en Europa de 15 a 51% en carcinomas anaplásicos, sin embargo sólo ha sido reportado un caso de coexistencia de carcinoma papilar y anaplásico de células pequeñas.

La histogénesis de la célula escamosa en la glándula tiroidea ha sido por largo tiempo sujeto de debate, pero generalmente es aceptado que las células foliculares de tiroides pueden sufrir metaplasia a células escamosas<sup>(7)</sup>.

La diseminación local y difusa al diagnóstico inicial de un carcinoma anaplásico de tiroides se puede presentar en 50% de los casos o más. Una de las características únicas histopatológicas de este tipo de neoplasia es su angiotropismo (tendencia a invadir vasos de mediano calibre), y por ende dar metástasis tempranamente.

El tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores presenta diversas modalidades. Es frecuente que este tipo de tumores altamente invasivos, envuelve sitios críticos, vasos sanguíneos de importancia, nervios y tráquea, el cirujano se debe limitar a su resección y protección de la vía aérea, o tomar únicamente biopsia en caso de que la lesión no pueda resecarse.

Estudios retrospectivos indican que en más de 230 casos que la resección primaria y extensiva de la tumoración presenta larga supervivencia. Hermann reporta que los pacientes tratados con traqueostomía paliativa presentan supervivencia media de 64 días en comparación de 412 días de pacientes con resección radical del tumor como tratamiento quirúrgico inicial<sup>(8)</sup>.

Actualmente no está claro que las traqueostomías únicamente provean de beneficio paliativo o para supervivencia.

Holting demostró una supervivencia de 2 meses para 32 pacientes en donde el tratamiento incluyó traqueostomía (45%

Cuadro III. Sistema de estadificación de invasión traqueal por el carcinoma.

Estado	Descripción
0	Carcinoma es confinado la sustancia de la glándula tiroides
I	Carcinoma se extiende a través de la cápsula de la glándula tiroides y pericondrio externo pero no erosiona cartílago
II	Carcinoma invade entre anillos de cartílago o destruye cartílago
III	Carcinoma se extiende a través del cartílago o entre estructuras cartilaginosas incluyendo lámina propia de la mucosa traqueal pero no invade el epitelio.
IV	Carcinoma que se extiende a través de la mucosa traqueal y es visible por broncoscopia el nódulo o masa ulcerada.

como profilaxis respiratoria) comparado con la supervivencia media de 5 meses de 45 pacientes en donde la terapéutica no incluyó traqueostomía<sup>(9)</sup>.

La traqueostomía puede estar indicada en casos en que el paciente se someta a radioterapia, porque ésta puede producir edema de partes blandas en cuello y consecuentemente obstruir la vía aérea.

La radioterapia externa presenta resistencia en este tipo de tumores en comparación con otras tumoraciones sólidas, sin embargo, puede ayudar en el control locorregional de la enfermedad disminuyendo la mortalidad a corto plazo. Estudios retrospectivos indican que existe supervivencia significativa asociada a radioterapia externa con más de 30 Gy<sup>(9-11)</sup>.

Kim y Leeper trataron 19 pacientes con radioterapia hiperfraccionada (administraron 160 cGy por 3 días consecuti-

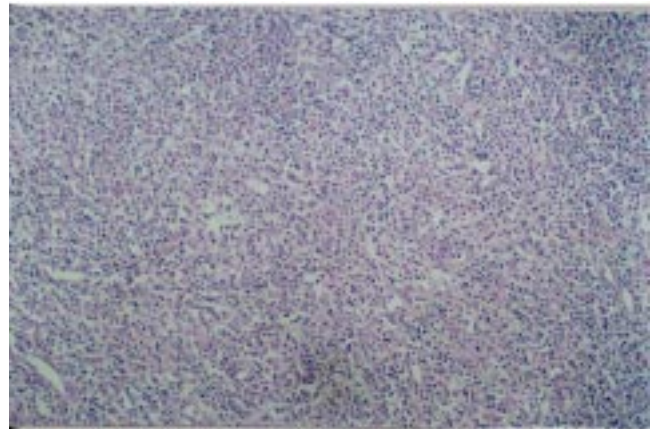


Figura 2. Células tumorales predominante pequeñas con cambios anaplásicos en sus membranas acompañadas de un infiltrado linfocitario (Hematoxilina-Eosina).

vos, diariamente, semanalmente, con una dosis total de 57.6 Gy por 6 semanas), precedido por baja dosis de doxorrubicina (90 minutos antes de la radioterapia con dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>). Los tumores primarios grandes de 200 cm<sup>3</sup> no respondieron al tratamiento, sin embargo, 84% de los tumores primarios respondieron a esta terapéutica con 68% de control local<sup>(12)</sup>.

Kim reporta el manejo de un carcinoma de tiroides gigante anaplásico, su régimen consistió en la administración de bajas dosis de adriamicina a 10 mg/m<sup>2</sup> y radiaciones hiperfraccionadas. Las dosis fraccionadas fueron de 160 rads por tratamiento doble por 3 días a la semana, la dosis total del tumor fue de 5760 rads en 40 días y se menciona que es un adecuado tratamiento para la regresión del tumor y adecuada supervivencia<sup>(13)</sup>.

Tenvall reporta el manejo de 33 pacientes con carcinoma anaplásico que fueron tratados prospectivamente con un pro-



Figura 1: Lesión irregular mal delimitado de aspecto homogéneo en la que no se identifica tejido tiroideo.

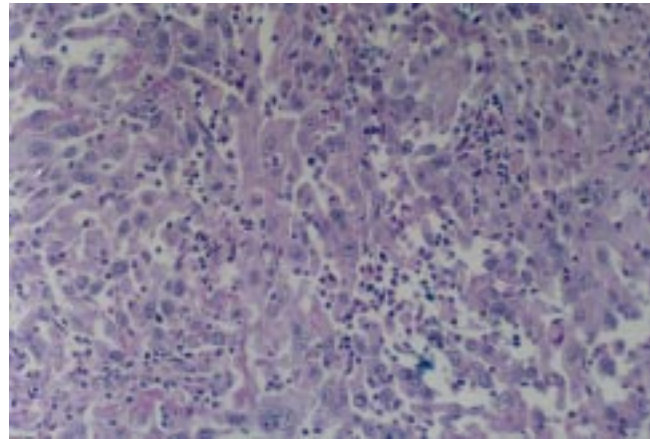


Figura 3: Detalle de las características celulares en las que se puede identificar nucléolo y las diversas formas de la célula.

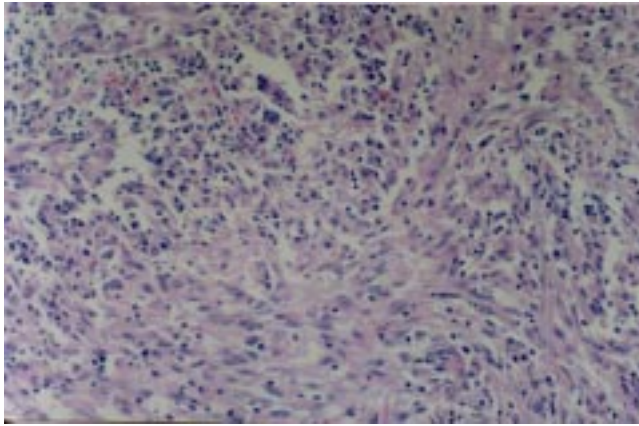


Figura 4. Otro aspecto de la morfología celular y proliferación de tejido conectivo.

grama consistente en radioterapia hiperfraccionada, doxorubicina y detumorización.

La radiación preoperatoria fue administrada a dosis de 30 Gy y en el posoperatorio como dosis total de 46 Gy. La radioterapia fue administrada por 5 días a la semana, 20 mg de doxorubicina fueron administrados vía intravenosa por semana, y la cirugía fue posible realizarla en 23 pacientes (70%)<sup>(14)</sup>.

Asakawa demostró la resistencia de multidrogas en pacientes con carcinoma anaplásico. Sus líneas celulares fueron K119, IIA y KOA2 y fueron analizados los oncogenes *myc*, *ras*, *ret* y *c-erbB2*. Sólo la línea celular K 119 fue sensible a la adriamicina y cisplatino *in vitro*, las otras dos líneas fueron resistentes *in vitro*<sup>(15)</sup>.

Asimismo la combinación del p53 y quimioterapéuticos son una atractiva modalidad para la diferenciación del carcinoma anaplásico<sup>(16)</sup>.

El manejo quirúrgico de la invasión laringotraqueal y esofágica de estos tumores está basado en el sistema de estadificación de invasión traqueal por el carcinoma<sup>(17)</sup>.

La prioridad en pacientes con carcinoma tiroideo que invade tráquea, es establecer una adecuada vía aérea, las opciones quirúrgicas incluyen una resección parcial de la tráquea con reconstrucción con flap o traqueostomía permanente, resección circunferencial de la tráquea con anastomosis término-terminal o traqueotomía paliativa, los tumores que toman línea media con colocación de un tubo de traqueostomía a través del defecto y remover el tubo en 5 días, los defectos más largos se reconstruyen realizando rotación de flaps con músculo esternocleidomastoideo o flap miofacial de pectoral.

La invasión a músculo esofágico sin entrar al lumen esofágico requiere de reconstrucción o reparar defecto con cierre simple y en casos que se invade mayor extensión se realiza flap miocutáneo o miofascial y en casos de defectos largos circunferenciales requieren de flap yeyunal o ascenso gástrico y en algunos casos transposición de colon<sup>(17)</sup>.

La invasión a laringe en forma unilateral se puede realizar hemilaringectomía parcial vertical y corregir el defecto con traslapar músculos o flap miocutáneo, algunos autores realizan laringectomía total si más de un tercio de la circunferencia del cricoides es tomada, cuando la laringe, faringe y tráquea es tomada se realiza laringectomía o laringeofaringectomía y proteger las funciones respiratorias.

El nervio laríngeo recurrente es comúnmente envuelto por la invasión de los carcinomas tiroides. McCaffrey reporta la invasión al nervio recurrente en 47% en pacientes con carcinoma papilar, se recomienda preservar la función del nervio laríngeo recurrente si es técnicamente posible y si preoperatoriamente se detecta parálisis de la cuerda vocal se realiza tentativamente la función del nervio<sup>(17,18)</sup>.

El paciente presentado es un caso de transformación de carcinoma papilar a anaplásico, la cual es documentada por varios investigadores, la coexistencia de carcinomas bien diferenciados e indiferenciados, con cambios transicionales a nivel microscópico y un cambio abrupto en el curso clínico soporta el concepto de progresión a malignidad de carcinomas bien diferenciados. Existen varias teorías que tratan de explicar la transformación diferenciada a indiferenciada o se cree que pueda deberse a constantes elevaciones y estimulación de TSH en un carcinoma tiroideo bien diferenciado.

La conducta quirúrgica en este paciente fue la detumorización, con esofagectomía cervical y realización de fístula mucosa y traqueostomía no preservando laríngeo recurrente izquierdo, protegiendo la vía respiratoria, actualmente se sugiere la remoción completa del tumor tratando de preservar la función del nervio, en este caso no se pudo realizar, el manejo posoperatorio será a base de quimioterapia y radioterapia en forma conjunta y a dosis fraccionadas para la regresión de material residual.

## Referencias

1. Crile G Jr, Wilson D. Transformation of low grade papillary carcinoma of the thyroid and anaplastic carcinoma after treatment with radioiodine. Surg Gynecol Obst 1959; 108: 357-360.
2. Frazell E, Foote F. Papillary cancer of the thyroid a review of 25 years of experience. Cancer 1958; 11: 895-922.
3. Hutter R, Tollefsen H, DeCosse J, Foote F Jr, Frazell E. Spindle and giant cell metaplasia in papillary carcinoma the thyroid. Am J Surg 1965; 110: 660-668.
4. Tanekazu H, Junihiko I, Katsutaro S, Yasuhiro H, Kazuhiro Y. Cancer 1997; 39: 2588-2596.
5. Nel C, Van Heerden J, Goellner J, Gharib H, McCohaney W, Taylor W, Grant C. Mayo Clinic Proc 1985; 60: 51-58
6. Loh K, Greenspan F, Gee L, Miller T, Yeo P. Clin Endocrinol Metabol 1997; 82: 3553-3562.
7. Jaffe R. Epithelial metaplasia of the thyroid gland. Arch Pathol 1937; 23: 821-850.
8. Hermann M, Kober F, Hollinsky C, Heiss A. Reinterventions in anaplastic cancers and sarcomas of the thyroid gland. Wiew Klin Wochenschr 1990; 102: 260-264.

9. Tan RK, Finley RK, Driscoll D. Anaplastic carcinoma of the thyroid a 24 year experience. *Head Neck* 1996; 18: 36-41.
10. Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid head neck 1996; 18: 36-41.
11. Levendag PC, De Porre PM, Van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 125-128.
12. Kim JH, Tleeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination dexerrubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-2375.
13. Kim JH, Leeper RD. Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. *Cancer* 1983; 52: 954-957.
14. Tenvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 1348-1354.
15. Asakawa H, L Kobayashi T, Komoike Y, Wakasugi E, Maruyama H, Tamaki Y, Matasuzawa Y, Monden M. Establishment of anaplastic thyroid carcinoma cell lines useful for analysis of chemosensitivity and carcinogenesis. *Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 3547-3552.
16. Blagosklonny M, Giannakakou P, Wajtowitz M, Romanava L, Ain K, Bates S. Effects pf p-53 expresing adenovirus on the chemosensitivity and differentiation of anaplastic thyroid cancer cellss. *Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2516-2522.
17. Gillenwater A, Goepfert H. Surgical management of laryngotracheal and esophageal involvement by locally advanced thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 19-29.
18. Arscott P, Stoker T, Myc A, Giordano T, Thompson N, Baker J. Fas (CD 95) expression is up-regulated in papillary thyroid carcinoma 1999; 84: 4246-4252.