

CANCER ANAPLÁSICO DE TIROIDES: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL.

Título corto: Cáncer Anaplásico de Tiroides

Zaki Antonio Taissoun Aslan¹, Martín Granados-García¹, Kuauhyama Luna-Ortiz¹, Francisco Javier Guerrero-Huerta¹, Antonio Gómez-Pedraza¹, Silvio A. Ñamendys-Silva², Abelardo Meneses-García³, Juliana María Ordoñez-Mosquera⁴.

¹ Departamento de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología. México

²Subdirección de Cirugía. Instituto Nacional de Cancerología. México

³ Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. México

⁴ Departamento de Cirugía, Universidad Militar UMNG de Colombia, Bogotá DC.

Correspondencia:

Zaki Antonio Taissoun Aslan.

Av. San Fernando, Sección XVI, Tlalpan. CP 14080

E-mail: ztaissoun@hotmail.com.com tel: +573043955202

Abstracto

Antecedentes:

Cáncer de tiroides anaplásico es una enfermedad rara y letal. Se representa el 1 - 2% de los cánceres de tiroides pero la mortalidad específica es superior a 90%. Es una enfermedad locorregional agresiva con una alta capacidad metastásica. No hay acuerdo con respecto al mejor tratamiento. Se analizaron los resultados del tratamiento en una población mestiza tratados en el Instituto Nacional del Cáncer (México)

Métodos:

Hemos revisado 1.581 expedientes de carcinomas de tiroides, de ellos 29 (1,83%) tenían un carcinoma anaplásico de tiroides. Se analizaron variables demográficas, manifestaciones clínicas, características del tumor y tratamientos.

Resultados:

Edad average era entre 64.5 ± 13.2 años. Las mujeres fueron más afectadas (relación femenino/masculino: 2.6:1) 21 casos ocurrieron en mujeres (72.4%) y 8 en hombres (27.6%). La manifestación más común fue alargamiento del cuello (93.10%), ronquera (71.31%). El tamaño medio del tumor fue de 8 cm (rango: 4-20 cm). Casos presentados en estadio clínicos IVa: 10.3%, IVb: 62.1% y VIc: 27.6%. La resección completa (R0) ($p = 0,05$). Las dosis de radiación superiores a 33,1 Gy ($p = 0,04$) y la terapia multimodal se asociaron con una mejor supervivencia. (Cirugía más radioterapia con o sin tratamiento sistémico). ($p = 0,006$). Mediana de supervivencia global fue de 119 días (IC 95%, 36,3 a 201,6). 6 meses, 1 año y 2 años de supervivencia fue de 37.9%, 21% y 13%, respectivamente.

Conclusión:

La resección quirúrgica completa se asocia con una mejor supervivencia, pero es muy difícil de lograr debido al comportamiento biológico agresivo.

La terapia multimodal se asocia con una mejor necesidad de supervivencia para los más efectivos y se asocia con una mejor calidad de vida. Hay una necesidad de tratamientos sistémicos más efectivos ya que las resecciones quirúrgicas extensas tienen poco beneficio global en la enfermedad altamente invasiva y metastásica.

Palabras clave: Carcinoma anaplásico, cáncer de tiroides, pronóstico, tratamiento multimodal

Introducción

El cáncer anaplásico de tiroides (CAT) es una entidad patológica definida entre las neoplasias indiferenciadas derivadas del epitelio folicular de la glándula tiroides. Por fortuna es una entidad rara, su incidencia alcanza 1 a 2 casos por millón de habitantes en áreas endémicas de bocio¹, representa 1 a 2% de las neoplasias tiroideas malignas en EE.UU.² Incidencias similares reportadas en Noruega, que son el 2.1% de las neoplasias tiroideas.³ Es interesante el observar que el CAT no ha variado su incidencia a pesar del incremento significativo y reciente en el diagnóstico de lesiones tiroideas malignas distintas del CAT⁴.

Es una entidad muy letal. El 90% de los casos ocurre en individuos de la sexta y séptima década de la vida^{5, 6},

^{7,8}, relación mujer/hombre es de 1,5-2 a 1.^{6,7}. Su evolución natural es abrumadora. La evolución sintomática al diagnóstico promedia 1,5 meses, límites de 0 a 8 meses en la mayoría de los casos^{8,9}. Se manifiesta como masa fija en cuello central, asociada a parálisis cordal y disfonía en el 77% de los casos, disfagia en el 56% y adenopatías en el 54%. Cincuenta % de los pacientes tiene metástasis a distancia al diagnóstico, 25% más las desarrolla poco después.^{2,10} A pesar de su rareza, cuenta del 14 a 39% de las muertes por neoplasias tiroideas y letalidad virtualmente del 100%¹, mientras la mediana de supervivencia apenas alcanza de 3 a 5 meses.^{5,6}

Existe controversia respecto a la necesidad de combinar cirugía, teleterapia, quimioterapia y terapias

dirigidas, ya que han producido resultados pobres debido a su letalidad.⁷El propósito del presente estudio es evaluar el impacto de estas formas de tratamiento en una población de mestizos mexicanos.

Materiales y Métodos

De los registros institucionales se identificaron pacientes con diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides tratados entre enero de 1992 y diciembre 2012. Analizamos los pacientes con diagnóstico confirmado por patología. El diagnóstico histopatológico fue establecido sobre bases morfológicas; pero ante la duda, practicamos estudios de inmunohistoquímica, como tiroglobulina, calcitonina y citoqueratinas (CD15 al CD30) para descartar otros carcinomas poco diferenciados de tiroides, linfomas y carcinoma medular de tiroides poco diferenciado. Fueron analizadas las variables demográficas, manifestaciones clínicas, características del tumor y del tratamiento.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos. Las variables numéricas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartilar, si la distribución de los datos fue anormal (determinada a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov). Las variables nominales se expresaron en porcentaje. Se utilizó la t de student (distribución normal) o U de Mann-Whitney (distribución anormal) para comparar las variables continuas. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher según correspondiera. Se elaboraron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. La supervivencia se comparó con la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank test*). En todos los casos, un valor de p a 2 colas inferior a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0 para realizar la estadística descriptiva e inferencial.

Resultados

Se analizaron 29 pacientes con cáncer anaplásico entre 1.581 neoplasias tiroideas, lo que representó 1.83% de

las malignidades tiroideas tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Predominó la enfermedad en el sexo femenino, 21 casos (72,4%), frente al masculino 8 casos (27.6%), una relación entre sexos de 2,6:1. La edad media de presentación fue 64,5 años \pm 13,2, límites de 35 a 91 años. La mayoría de los pacientes: 23 (79,3%) cursaban con múltiples manifestaciones clínicas al diagnóstico (Tabla 1).

El diagnóstico histopatológico se estableció por biopsia incisional en 16 pacientes (55,2%). Biopsia guiada por aguja fina presumió inicialmente el diagnóstico en 10 pacientes (10,3%) y corroborado con tejido poco después, pero 3 pacientes (10,3%) el diagnóstico histológico fue establecido hasta el análisis de la pieza quirúrgica.

La Tomografía computada (TC) fue el estudio de elección para evaluar extensión de la enfermedad, sin embargo sugirió diagnóstico correcto en 28 pacientes (96,5%). Un paciente negó someterse a TC. Un paciente (3,4%) se sometió adicionalmente a

imagen por resonancia magnética cerebral por sospecha de metástasis cerebrales corroborada.

Mediana del tamaño tumoral fue 8 cm, límites de cuatro a 20 cm. Dieciocho (62,1%) pacientes cursaban enfermedad extratiroidea locoregional, ocho pacientes (27.6%) tenían enfermedad metastásica distante y tres pacientes (10,3%) tenía enfermedad intratiroidea al momento del diagnóstico.

La distribución por etapas clínicas (AJCC, 2010)¹¹ puede ser observada en la (Tabla 2.)

El desarrollo de enfermedad metastásica a distancia fue muy común. Ocho pacientes tenían al momento del diagnóstico y ocho la desarrollaron poco después, con un total de 16 (55,2%).

Las metástasis fueron pulmón, 14 pacientes (48,27%), cerebro uno (3,4%), hígado uno (3,4%) y hueso uno, (3,4%). Un paciente cursó con metástasis en dos sitios diferentes.

Tratamiento

Trece de 29 pacientes (44,8%), fueron considerados irresecables, debido a presencia de enfermedad extratiroidea extensa que afectaba tráquea, vasos mediastinales, esófago cervical, fascia prevertebral, o mal estado funcional.

Se practicó tiroidectomía total practicada en nueve pacientes (31%), asociada en una paciente a laringofaringectomía, obteniendo resección completa del tumor (R0). Dos pacientes (6,8%) se asoció a una disección central y anterolateral del cuello (niveles II-VI) bilateral con resección del nervio espinal y vena yugular interna. En sólo cuatro (13,7%) logramos resección completa (R0).

La tiroidectomía subtotal se practicó en cuatro pacientes (13,7%). Uno se asoció con disección radical de cuello bilateral (niveles I-V), todos tuvieron enfermedad residual macroscópica (R2), (Tabla 3).

Tres pacientes (10,3%), se realizó sólo biopsia inscisional, luego de un intento fallido de resección.

Es posible clasificar a los pacientes en dos grupos: el primero caracterizado por resecciones incompletas o

ausencia de resección, consistente en 25 pacientes (86,2%) con tejido residual microscópico (R1) en cuatro pacientes (13,8%), y resecciones con tejido residual macroscópico (R2) en 21 pacientes (72,4%).

El segundo grupo, compuesto por sólo 4 pacientes (13,8%) caracterizado por resecciones completas. La calidad de resección se asoció a la supervivencia.

Resección completa (R0) se asoció a una supervivencia significativamente mejor respecto a pacientes con tumor residual ($p=0,05$). (Figura 1).

Tratamiento complementario quimioterapia y radioterapia concomitante postoperatoria

Luego de cirugía, siete pacientes recibieron radioterapia concomitante con tratamiento sistémico. Usamos doxorubicina sola a dosis bajas de 10 a 15 mg/m² semanales en 11 pacientes (37,9%), doxorubicina 50mg/m² mas cisplatino 40mg/m² cada tres semanas, en un paciente (3,4%), y doxorubicina mas sorafenib 400mg BID por 28 días ciclo, en un paciente con metástasis cerebrales (3,4%).

Radioterapia postoperatoria

Cuatro pacientes recibieron radioterapia postoperatoria exclusivamente, dos de ellos luego de la tiroidectomía total y otro después de tiroidectomía subtotal.

Cirugía exclusiva

Dos pacientes fueron tratados con cirugía exclusivamente.

Tratamiento definitivo sin cirugía quimioterapia y radioterapia concomitante definitiva

Seis pacientes con quimioterapia y radioterapia concomitantes sin resección quirúrgica, debidos a clara irresecabilidad o luego de un intento no exitoso de resección.

Radioterapia exclusiva

Dos pacientes fueron tratados con radioterapia exclusivamente debido a irresecabilidad y pobres condiciones generales

Ningún tratamiento oncológico

Ocho pacientes no recibieron tratamiento oncológico, principalmente por las pobres condiciones del paciente, sin embargo, 19 pacientes (65,5%) requirieron algún tipo de

procedimiento paliativo al diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad. (Tabla 4).

Efectos del tratamiento combinado

Se asoció una mejor supervivencia al tratamiento combinado (cirugía mas radioterapia, con o sin tratamiento sistémico). ($p=0,006$). (Figura 2).

Causa de fallecimiento

26 pacientes fallecieron debido al CAT (93,1%). Enfermedad locoregional en 10 pacientes (34,5%), enfermedad locoregional más enfermedad a distancia 10 (34,5%) y enfermedad a distancia 6 (20,7%).

Causas específicas de muerte fueron las siguientes: enfermedad pulmonar: 14 pacientes (48,3%), insuficiencia respiratoria por obstrucción de la vía aérea: 16 pacientes (51,6%), desnutrición y caquexia: cuatro pacientes (13,7%) y hemorragia tumoral: dos pacientes (6.8%), sin embargo, varios pacientes tuvieron causas concomitantes de muerte.

Tres pacientes (10,3%) fallecieron por enfermedades no relacionadas al tumor: Un paciente de 81 años de edad etapa clínica IVA resecado completamente falleció por

insuficiencia cardíaca, otro paciente de 57 años falleció por diabetes mellitus descontrolada e insuficiencia renal aguda, y otro de 73 años, con tumor etapa clínica IVB que recibió tratamiento multimodal falleció por arritmia cardíaca debida a cardiopatía isquémica aguda.

Supervivencia

La media de supervivencia para todo el grupo fue 119 días (IC 95%, 36,3-201,6). La supervivencia a seis meses, un año y dos años, fue de 37,9%, 21% y 13%, respectivamente. (Figura 3).

La media de supervivencia por etapas clínicas fue 570 días para EC IVA (IC 95%, 17,0-1122), 303 días la EC IVB (IC 95%, 142-465), y 15 días la ECIV C (IC 95%, 13-76). Las diferencias entre etapas clínicas fueron estadísticamente significativas. ($p=0,001$)(Figura 4).

De otra forma, la supervivencia global en pacientes EC IVA a seis meses fue del 59%, a un año 40%, a dos años se mantuvo en 40%, la EC IVB, la supervivencia a seis meses fue 51%, a un año 25%, y a dos años 12,5%; EC IVC la supervivencia fue 12% a 100 días y cayó a 0% a los 125 días.

La supervivencia correlacionó también con la presencia o no de enfermedad extratiroidea. La mejor supervivencia se observó en pacientes con enfermedad intratiroidea. ($p=0,001$).

Discusión

El cáncer anaplásico de tiroides es una enfermedad letal, con mortalidad específica que alcanza 100%.¹ Afortunadamente es una neoplasia muy rara y esto ha sido corroborado por múltiples autores. El ámbito mundial se presenta 1,3 a 9,8% de las malignidades tiroideas, asociándose a una mediana de supervivencia de cinco meses y del 20% en un año.¹² Akaishi et al encontraron en 100 pacientes una mediana de supervivencia global de 3,9 meses (límites: 0,06-151,3); 40,4% a seis meses; 21,3% a un año y 12,3% a dos años.¹³ Desafortunadamente esto la hace una enfermedad poco conocida y rodeada de controversias.

En nuestro estudio, la media de supervivencia de 119 días y la letalidad del 93% que no es diferente de lo reportado por otros autores,

tampoco lo es la edad. Se ha postulado que al menos la mitad de los pacientes con cáncer anaplásico representarían la desdiferenciación de un cáncer diferenciado. No resulta entonces sorprendente que la edad de presentación sea mayor que la observada entre los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en la misma institución (46 frente a 65 años). Esto sugiere que tomaría unos 20 años adquirir y expresar mutaciones que transforman al tumor en una variedad muy letal.^{6, 7, 8, 14,15.}

Las manifestaciones clínicas fueron múltiples, 23 pacientes (79,3%) lo cual refleja grandes repercusiones funcionales de éste tumor agresivo con crecimiento acelerado. Tenvall et al señalaron que las manifestaciones suelen iniciar 1,5 meses antes de acudir al hospital⁹. Las manifestaciones debidas a invasión local parecen más comunes en nuestra serie respecto a lo señalado por Giuffrida et al¹⁰, lo que nos hace suponer que tenemos una cohorte con enfermedad más avanzada. Sin embargo, la media del tamaño tumoral reportado oscila entre 6 y 9 cm^{7, 8, 16,17}

y no es distinta entre nuestros pacientes, ya que la media es 8 cm (5,5±10,5). En nuestra experiencia, al menos 18 pacientes (62,1%) tenían enfermedad extratiroidea (locoregional y metastásica distante) al momento del diagnóstico. Otros autores han señalado que incluso en más del 90% de los casos afección regional y a distancia podrían estar presentes.^{18, 19}

Nuestra serie desarrollaron enfermedad a distancia 16 pacientes (55,2%); similar a Venkatesh et al con (53%).²⁰ Resumiríamos que nuestra serie no es significativamente distinta en cuanto a las características de los tumores y de los pacientes.

Us-Krasoveck et al reportaron 113 pacientes con CAT; La Biopsia aspiración por aguja fina (BAAF) produjo diagnóstico de malignidad en 107 casos (94.7%) y 96 de 107 fueron diagnosticados correctamente como cáncer anaplásico.²¹ Nuestra serie es distinta, en el sentido en que a sólo 10,3% de los pacientes les tomaron muestras con aguja fina (BAAF), y en mayoría (55,2%) se practicaron inicialmente biopsias incisionales.

Esto refleja que creemos es necesario contar con tejido para la correcta caracterización del tumor, y no recurrimos a la BAAF ya que la sospecha a menudo procede de las características clínicas y se apoya en las imágenes tomográficas. Con tejido, en casos dudosos es posible recurrir, sin limitaciones al uso de marcadores tumorales (TTF1, PAX8, E-caderina, P53, citoqueratinas AE1-AE3) que permiten descartar otros tumores con los que es preciso hacer diagnóstico diferencial, ya que tienen diferente pronóstico y tratados en forma distinta.^{21, 22,23}

La TC es el estudio de elección para evaluar extensión locoregional de la enfermedad, específicamente eventual invasión del tracto aerodigestivo, grandes vasos cervicales, y estructuras del mediastino, como sugieren Takashima et al en esta serie de 13 pacientes (44,8%) la TC mostró criterios de irresecabilidad que modelaron el tratamiento²⁴.

El tratamiento idóneo debe incrementar la proporción de

supervivientes a largo plazo, al tiempo que preserva en lo posible la calidad de vida. Sin duda, la cirugía es la modalidad con la mayor probabilidad de lograr este objetivo, pero aún es insatisfactoria, ya que la enorme mayoría de pacientes aún muere por la enfermedad, aun cuando se haya logrado la resección completa. Pero, además, irresecabilidad no es sólo una cuestión de capacidad técnica, depende enormemente de la extensión de la enfermedad en nuestra opinión. Así lo demuestra esta serie de 29 pacientes, de cuales 13 (44,8%) no fueron candidatos de cirugía, en su mayoría por hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con irresecabilidad. Sólo en nueve pacientes (31%) fue posible la tiroidectomía total, que incluso, una paciente de 45 años se asoció a laringofaringectomía para obtener la resección completa del tumor; además dos pacientes (6,8%) se practicó disección central de cuello y anterolateral bilateral sacrificando el nervio espinal y vena yugular interna, sin embargo, en 4 de 29 pacientes (13,7%) logramos resección completa (R0).

Pero aún la resección completa no es garantía de curación; El CAT no es sólo una enfermedad localmente muy agresiva, sino que tiene alto potencial metastásico que no es evitado con un buen control local. Recordemos que en nuestra serie, ocho pacientes presentaron metástasis y otros ocho las desarrollaron poco después. Raymond et al, en su serie de 21 casos, en cinco pacientes alcanzaron resecciones completas, pero obtuvo una supervivencia a cinco años del 60%, y mediana de supervivencia de 131 meses, pero, cuatro de ellos recibieron radioterapia con o sin quimioterapia concomitante; dos de estos pacientes sobrevivieron más de 10 años y el tercer paciente con 26 meses sin enfermedad en su seguimiento¹⁸.

Estamos seguros que las resecciones completas se asocian al mejor control de la enfermedad y mejor supervivencia ($p=0,05$). Aunque debemos considerar que la resección completa no es la responsable de una mejor supervivencia, sino sólo un indicador de una enfermedad

relativamente pequeña y confinada al tiroides, susceptible de resección. Por ello, en la enorme mayoría de los pacientes se requiere una terapia complementaria efectiva. Cheng et al, en un análisis del surveillance, epidemiology, and end results program (SEER), demostró que la adición de la radioterapia postoperatoria se asocia a mejor supervivencia cuando la enfermedad se extiende a tejidos adyacentes, en contraste con la enfermedad confinada donde no se asoció a beneficio.²⁵

Nuestra serie corrobora que la adición de radioterapia, con o sin quimioterapia, se asocia a mejor supervivencia ($p<0,001$); como lo han mostrado otros estudios^{6, 26}. Aunque McIver et al, encontraron que ni la extensión ni la calidad de la resección afectaron la supervivencia ($p>0,4$).²⁷ Debido a la controversia, vale la pena considerar la mejor forma de administrarla. Wang et al en su estudio retrospectivo, compararon la radioterapia hiperfraccionada con dosis radicales donde la dosis superior a 40 Gy mejora la supervivencia y el control local, frente

a la radioterapia paliativa a dosis inferiores a 40 Gy.²⁸ En nuestra serie la radioterapia postoperatoria a dosis superior a la media de 33,1 Gy, se asoció a mejor supervivencia. (p=0,04).

La terapia sistémica podría también relacionarse a mejores resultados²⁷. La Doxorubicina es el agente más utilizado, como agente único radiosensibilizador. El estudio randomizado fase II de Katsutaro et al, comparó doxorubicina como agente simple en un grupo de 41 pacientes, de estos siete (17%) pacientes presentaron respuestas parciales, en el otro grupo tratado con doxorubicina más cisplatino, entre 43 pacientes, se observó respuesta completa en cinco pacientes; seis pacientes respuestas parciales, con respuesta global de 26%. Sin embargo, de los cinco pacientes con respuesta completa, cuatro vivieron más de dos años, a diferencia de los pacientes con respuestas parciales ninguno sobrevivió más de dos años²⁹.

La doxorubicina, sola o combinada con platino, parece producir las mejores tasas de respuesta y medias

de supervivencias nada despreciables.^{30, 1, 32-34}.

Cirugía asociada a quimioterapia, y radioterapia externa parece ser el mejor tratamiento, ya que al menos impide la obstrucción de la vía aérea.^{7, 10,27}. Esto lo podemos apoyar con nuestros resultados, que el tratamiento multimodal se asoció a las mejores supervivencias. En nuestra investigación, entre cuatro pacientes sometidos a resecciones completas, tres recibieron quimioterapia y radioterapia concomitante postoperatoria y uno radioterapia exclusiva posoperatoria. Aunque la supervivencia de este grupo fue muy superior al resto del grupo, los cuatro pacientes finalmente fallecieron por enfermedad a distancia. Otros estudios no controlados parecen obtener las mismas conclusiones^{35, 36,37}.

Ken-ichi et al, analizaron 40 pacientes con CAT, tratados entre 1985-2009. Encontraron que la enfermedad confinada con bajo volumen se asociaba a mejor pronóstico, sin embargo, también corroboraron

mejores resultados con tratamiento combinados.³⁸

Las expectativas de mejorar resultados, han propiciado el uso de terapias dirigidas a blancos moleculares. El sorafenib medicamento antineoplásico aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el cáncer de tiroides avanzado, inhibiendo los receptores tirosina-quinasa, actuando sobre receptores de factores angiogénicos³⁹; En un estudio fase II de 41 pacientes con cáncer papilar de tiroides metastásicos; sólo seis pacientes presentaron respuestas parciales y 23 pacientes respuestas estables, reportando supervivencias medias de progresión aproximadamente de 15 meses, mencionando ser una terapia razonable y bien tolerada contra la actividad biológica del cáncer papilar de tiroides metastásico⁴⁰. En contraste, Savvides et al, en su estudio también fase II de sorafenib en CAT, evaluaron 20 pacientes, obteniendo respuesta parcial en dos pacientes (10%), y en cinco (20%) enfermedad estable, con duración de la respuesta de 10 meses en los dos

pacientes y 27 meses en los que presentaron enfermedad estable, con media de cuatro meses (límites: 3-11 meses), a dosis de 400 mg dos veces al día⁴¹.

Conclusiones

Nuestro estudio tiene varias limitantes. Consiste en un grupo pequeño de pacientes, sometidos a tratamientos distintos, lo que necesariamente limita el poder de nuestras conclusiones, aunque, es posible hacer algunas generalizaciones.

Logramos identificar que la resección quirúrgica completa es uno de los factores más importantes en mejorar la supervivencia frente a las resecciones incompletas. Pero queremos subrayar que la resección completa refleja más la extensión y comportamiento del tumor que una capacidad técnica. Además el empleo de terapia multimodal se asocia a una diferencia favorable en términos de mediana de supervivencia.

Finalmente se requieren tratamientos sistémicos más eficientes, ya que resecciones muy extensas poco hacen para mejorar la supervivencia en contexto de enfermedad con gran

capacidad invasora locoregional y metastásica.

Conflictos de interés

El autor y los co-autores declaramos que no hay conflicto de interés ni personales, financieros e industriales.

Bibliografía

1. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD, et al. 2008 Anaplastic thyroid cancer. *EndocrinolMetabClin North Am* 37(2):525-38.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. 1998 A National Cancer Data Base report on 53, 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 83(12):2638-648.
3. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, et al. 1990 Incidence of thyroid cancer in Norway 1970–1985. Population review on time trend, sex, age, histological type and tumor stage in 2625 cases. *APMIS* 98:549–58.
4. Davies L, Welch HG. 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*; 295(18):2164–167.
5. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. 1999 Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinic pathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab.*; 84:4043–049.
6. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. (2005) Anaplastic Thyroid Carcinoma Treatment Outcome and Prognostic Factors. *Cancer*; 103(7):1330-335.
7. Are C, Shaha AR. (2006) Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann SurgOncol*; 13(4):453–64.
8. Kim TY, Kim KW, Jung TS, et al. (2007) Prognostic factors for Korean patients with anaplastic

- thyroid carcinoma. *Head Neck*; 29(8):765–72
9. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. (2002) Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*; 86(12):1848–853.
 10. Giuffrida D, Gharib H.(2000) Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol*; 11(9):1083–089.
 11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al.(2010) *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Springer-Verlag, New York.
 12. Smallridge RC, Copland JA. (2010) Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*; 22:486-97.
 13. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al.(2011) Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*; 21(11):1183-189.
 14. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al.(2011) Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*; ss 2011 Apr 18.in press.
 15. Jiang JY, Tseng FY. (2006) Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*; 29(1):11–17.
 16. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, et al. (2001) .Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*; 91(12):2335–342.
 17. Chang HS, Nam KH, Chung WY, et al. (2005) Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma. *Yonsei Med J*; 46(6):759–64.
 18. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, et al. (1995) Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*; 17(1)41-47.

19. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, et al (1978). Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* Jun, 41(6); 41:2267-275.
20. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al.(1990) Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer Suppl.* Jul15;66(2):321–30.
21. Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, et al.(1996) Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *ActaCytol. Suppl* Sept-Oct, 40(5):953-58.
22. Tacha D, Zhou D, Cheng L. (2011) Expression of PAX8 in normal and neoplastic tissues: a comprehensive immunohistochemical study. *ApplImmunohistochemMolMorphol Suppl* Jul; 19(4):293-299.
23. LiVolsi VA, Brooks JJ, Arendash-Durand B.(1987) Anaplastic thyroid tumors. *Immunohistology. Am J ClinPathol Suppl* Apr, 87(4):434–42.
24. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J, et al.(1990) CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol Suppl* Mar-Apr; 11(2); 631-67.
25. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, et al,(2008) Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J ClinOncol Suppl* Oct, 31(5); 460-64.
26. Junor EJ, Paul J, Reed NS. (1992) Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol Suppl* Aug;18(4); 83-88.
27. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. (2001) Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery Suppl* Dec; 130(6); 1028-034.
28. Wang Y, Tsang R, Asa S, et al. (2006) Clinical outcome of

- anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer Suppl* Oct 15; 107(8); 1786-792.
29. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer Suppl* Nov1;56(9);2155-160.
 30. F. W. Mitchel, L. W. Suzanne, G. H. Andrew et al.(2002) "Hyperfractionated radiation therapy and adriamycin for anaplastic thyroid cancer," *Proceedings American Society of Clinical Oncology*, vol. 21, [abstract] 931,
 31. J. Tennvall, E. Tallroth, A. el Hassan,et al.,(1990) "Anaplasticthyroid carcinoma. Doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery," *ActaOncol.Suppl*; 29(8);1025-028
 32. H. Koussis, A. Scola, S. Tonello et al. (2006) "Multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid cancer (ATC): study of 56 patients," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no.18S, supplement, ASCO Annual Meeting ProceedingsPart I. Vol. 24.
 33. G. Wallin, G. Lundell, and J.(2004) Tennvall, "Anaplastic giant cell thyroid carcinoma," *Scand J Surg. Suppl*; 93(4);272-77.
 34. R. De Crevoisier, E. Baudin, A. Bachelot et al.,(2004) "Combinedtreatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy," *International Journal of Radiation OncologyBiology Physics*. *Suppl* Nov 15; 60(4):1137-143.
 35. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, et al. (2009) Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients. *RadiotherOncol*.Jul; 92(1); 100-04. In press
 36. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. (2011) Concurrent

- doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *RadiotherOncol.Suppl* Dec; 101(3):425-30.
37. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al.(2011)Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid Suppl* Jan; 21(1):25-30.
38. Ito K, Hanamura T, Murayama K, et al. (2012) Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors. *Head Neck Suppl* Feb; 34(2):230-37.
39. Abdel-Rahman, Fouad M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Jun 13:1-11.
40. Kloos R, Ringel M, Knopp M, Hall NC, et al. (2009)Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Carcinoma.*J Clin Oncol Suppl* Apr 1,27(10):1675-684.
41. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, Fu P,et al (2013). Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid.*ThyroidSuppl* May;23(5):600-04.

Manifestaciones	Número de Pacientes (%)
Aumento de volumen	27(93,10)
Disfonía	23(71,31)
Disnea	15(51,72)
Masa tumoral	13(44,82)
Disfagia	10(34,48)
Parálisis cordal	7(24,13)
Pérdida ponderal	3(10,34)
Dolor	3(10,34)
Tos	1(3,48)

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas reportadas por 29 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides

Tabla 2.- Distribución por etapas clínicas entre 29 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides

Etapas clínicas	Pacientes (%)
EC IV A	3(10,3%)
EC IV B	18(62,1%)
EC IV C	8(27,6%)

T	Pacientes (%)
T4a	3(10,3%)
T4b	26(89,7%)
N	Pacientes (%)
N0	11(37,9%)
N1a	5(17,2%)
N1b	13(44,8%)
M	Pacientes (%)
M0	21(72,4%)
M1	8(27,6%)

Tabla 3.- Características clínicas, detalles del tratamiento y desenlace de los pacientes

Paciente	Edad	Tamaño Tumoral (cms)	Extensión de la enfermedad	EC	Metástasis al diagnóstico	Cirugía	Enfermedad residual	Terapia	Sobrevida (Días)/ Muerte(F)
1	42	7	locoregional	IVB	ausente	Tt+DRC	R0	RT+QT	857/F
2	45	7	locoregional	IVB	ausente	Tt+LFT	R0	RT+QT	365/F
3	73	6	Locoregional	IVB	ausente	Biopsia	R2	RT+QT	119/F
4	68	4	locoregional	IVA	ausente	Tt+DRC	R1	RT+QT	316/F
5	57	11	locoregional	IVB	ausente	Biopsia	R2	RT+QT	122/F
6	80	5	locoregional	IVB	ausente	Tt	R2	RT	1059/F
7	60	10	distancia	IVC	presente	Ts	R2	RT+QT	100/F
8	56	10	distancia	IVC	presente	Biopsia	R2	Ninguna	3/F
9	60	20	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	Ninguna	59/F
10	58	6	locoregional	IVB	ausente	Tt	R1	RT+QT	283/F
11	55	10	distancia	IVC	presente	Ninguna	R2	Ninguna	14/F
12	55	5	locoregional	IVB	ausente	Tt	R0	RT	123/F
13	69	5	locoregional	IVB	ausente	Tt	R1	RT+QT	355/F
14	65	12	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	RT	60/F
15	57	6	distancia	IVC	presente	Ts+ DRC	R2	Ninguna	125/F
16	72	18	locoregional	IVB	ausente	Ts	R2	RT	258/F
17	68	4	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	RT	1129/F
18	71	15	locoregional	IVB	ausente	Ts	R2	Ninguna	64/F
19	65	4	Local	IVA	ausente	Tt	R0	RT+QT	1549/F

20	81	8	Local	IVA	ausente	Tt	R1	RT	71/F
21	75	10	distancia	IVC	presente	Ninguna	R2	Ninguna	38/F
22	61	20	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	Ninguna	30/F
23	67	9	distancia	IVC	presente	Ninguna	R2	Ninguna	19/F
24	90	6	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	RT+QT	621/F
25	54	9	distancia	IVC	presente	Ninguna	R2	RT+QT	50/F
26	59	10	distancia	IVC	presente	Ninguna	R2	Ninguna	44/F
27	82	4	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	RT+QT	437/F
28	91	20	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	Ninguna	22/F
29	35	6	locoregional	IVB	ausente	Ninguna	R2	RT+QT	75/F

EC, Etapa clínica; Tt, Tiroidectomía total; LFT, Laringofaringectomía; DRC, Disección radical de cuello; Ts, Tiroidectomía Subtotal; RT, Radioterapia; QT, Quimioterapia; F, Fallecidos, ¹ locoregional por N1b.

Tabla 4. Procedimientos paliativos.

Procedimiento quirúrgico	N ^o Pacientes (%)
Traqueostomía	8(27,60)
Gastrostomía	6(20,70)
Traqueostomía +Gastrostomía	4(13,80)
Drenaje pleural	1(3,40)

Figura 1.- Supervivencia de acuerdo a la calidad de la resección quirúrgica.

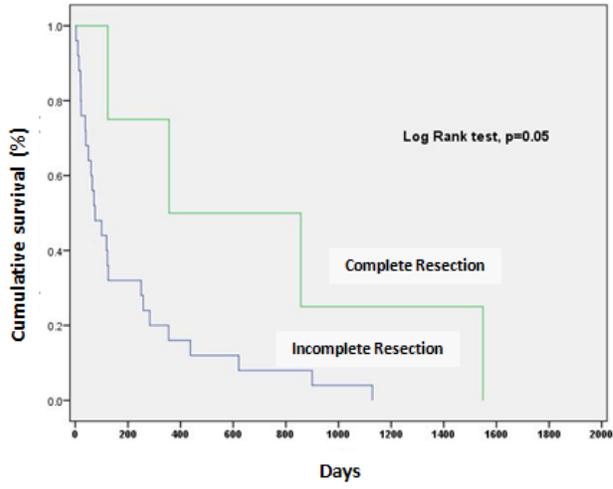


Figura 2.- Impacto de la terapia multimodal en el pronóstico del carcinoma anaplásico de tiroides

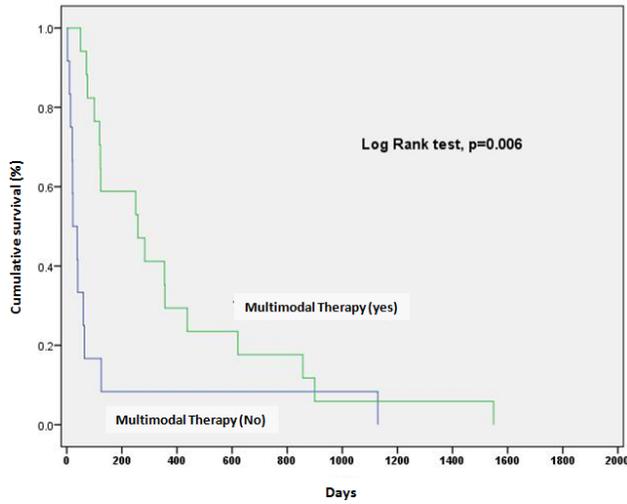


Figura 3.- Supervivencia de 29 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides

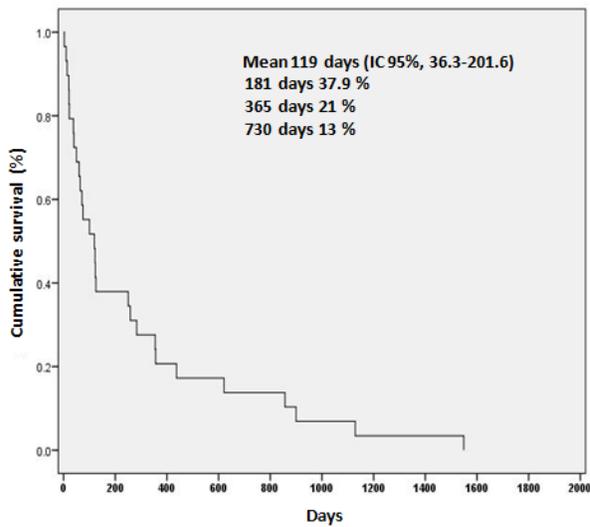


Figura 4.- Supervivencia de acuerdo al estadio clínico del carcinoma anaplásico de tiroides.

