

Carcinoma anaplásico de tipo sarcomatoide de tiroides: utilidad de biomarcadores en el diagnóstico de un caso

Ricardo D. González-Ríos¹, Juan M. Castañeda-Martínez¹, Luis E. Martínez-Ascencio¹,
Tania I. Gamboa-Jiménez² y Claudia Ramírez-Rentería^{3*}

¹Servicio de Medicina Interna; ²Servicio de Patología; ³Servicio de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

El carcinoma anaplásico de tiroides es un tumor poco frecuente de tiroides. Reportamos el caso de una mujer de 60 años en la que la biopsia por aspiración con aguja fina se reportó como Bethesda II. Al ser discordante con hallazgos imagenológicos, clínicos y quirúrgicos, fue sometida a tiroidectomía total con disección extensa de cuello. El reporte final fue carcinoma anaplásico de tipo sarcomatoide, clasificado como T3bN1Mx, con Ki-67 del 80%, AE1/AE3, vimentina y peculiarmente positivo para tiroglobulina, también fue factor de transcripción tiroidea 1 negativo. La paciente está viva a 4 meses de la cirugía y 10 meses de los síntomas iniciales.

Palabras clave: Anaplásico. Sarcomatoide. Tiroides. Revisión de caso.

Sarcomatoid anaplastic thyroid carcinoma: usefulness of biomarkers in the diagnosis of a case

Abstract

Anaplastic thyroid carcinoma is an infrequent tumor of thyroid. We report the case of a 60-year-old woman in whom the fine-needle aspiration biopsy was reported as Bethesda II. The discordance between imaging, clinical and surgical findings resulted in the patient undergoing total thyroidectomy with neck dissection. The final pathology reported a sarcomatoid anaplastic thyroid carcinoma T3bN1Mx, Ki-67 80%, positive for AE1/AE3, vimentin and peculiarly thyroglobulin, also was negative for thyroid transcription factor-1. The patient was alive 4 months after the initial surgery and 10 months from the initial symptoms.

Key words: Anaplastic. Sarcomatoid. Thyroid. Case review.

Introducción

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es una forma rara y agresiva del cáncer de tiroides con varias morfologías poco diferenciadas que representan un reto diagnóstico. El subtipo sarcomatoide tiene un gran parecido histológico con los sarcomas y se caracteriza por

componentes epiteliales y mesenquimales anaplásicos. Se asocia a una mortalidad superior al 95% y una supervivencia media inferior a seis meses^{1,2}.

Presentamos un caso inicialmente diagnosticado como bocio multinodular benigno por biopsia por aspiración con aguja fina, en el cual el criterio clínico y el

Correspondencia:

*Claudia Ramírez-Rentería
E-mail: clau.r2000@gmail.com

Fecha de recepción: 15-07-2020
Fecha de aceptación: 27-08-2020
DOI: 10.24875/j.gamo.20000146

Disponible en internet: 09-07-2021
Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):28-32
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

apoyo de biomarcadores ayudaron a decidir el procedimiento más oportuno.

Presentación del caso

Una mujer de 60 años de edad fue referida a nuestro centro por haber perdido 20 kg de peso y desarrollar una tumoración de crecimiento rápido en la región anterior de cuello en un periodo de cuatro meses. Solamente tenía una hermana con antecedente de cáncer de mama, ella negó otras enfermedades y exposición a radiación o agentes tóxicos. Su único antecedente relevante fue el consumo de tabaco (índice tabáquico de 6 paquetes/año). La evaluación inicial reveló taquicardia (120 latidos por minuto), saturación de oxígeno del 86%, el cuello tenía múltiples nodulaciones pétreas, móviles y no dolorosas. Los laboratorios mostraron que la paciente estaba eutiroides con hormona estimulante de la tiroides 1.360 microUI/ml (normal: 0.89-1.76) y tiroxina libre 1.274 ng/dl (normal: 0.55-4.78), tiroglobulina < 0.2 ng/ml (normal: 0.20-70 ng/ml) y anticuerpos antitiroglobulina en 11.08 UI/ml (valores de referencia: 5-100 UI/ml). Se diagnosticó prediabetes (glucosas en ayuno entre 102 y 120 mg/dl y hemoglobina glucosilada en un 6.3%) y deficiencia de vitamina D con 11.4 ng/ml (normal: 30-100 ng/ml), por lo que recibió suplementación con 4,000 unidades de colecalciferol cada 24 horas. En el ultrasonido de cuello (clasificado como TIRADS IV) se encontró un nódulo calcificado en lóbulo tiroideo izquierdo de más de 4 cm y del lado derecho un nódulo de quístico y sólido (mixto) con datos sugestivos de malignidad. La biopsia por aspiración con aguja fina se reportó como benigna (Bethesda II), solamente con coloide y algunas células foliculares aisladas.

En la tomografía computarizada de cuello y tórax contrastada, la tiroides tenía múltiples nódulos definidos con calcificaciones en anillo, heterogéneos, el dominante midió 57 x 59 x 45 mm (lóbulo izquierdo) y a nivel ganglionar III bilateral hubo adenopatías y trombosis de las venas yugulares internas. Se evidenció obstrucción del 90% de la vía aérea (Fig. 1).

La paciente fue sometida a una tiroidectomía total. Durante el procedimiento quirúrgico se reportó infiltración macroscópica del esófago y músculos pretiroideos y se corroboró que las adenomegalias infiltraban y trombaban las yugulares internas, por lo cual se completó con una disección ganglionar selectiva de cuello a nivel III y VI izquierda y traqueostomía. Durante el postoperatorio presentó hipoparatiroidismo posquirúrgico severo, con calcio corregido por albúmina nadir de 7.5 mg/dl, paratohormona (PTH) intacta de 5.60 pg/ml

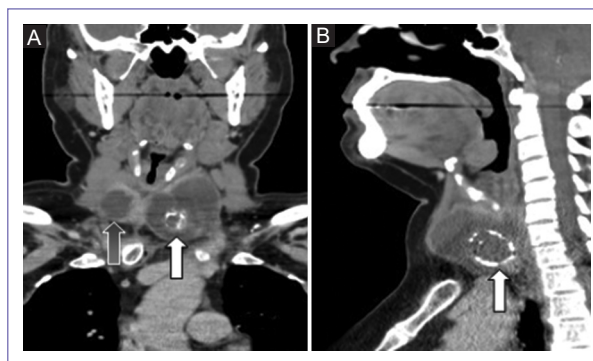


Figura 1. Imágenes de tomografía computarizada en cortes coronal (A) y sagital (B) con contraste, en donde se aprecia el crecimiento de glándula tiroides en ambos lóbulos (flechas) con obstrucción aproximadamente del 90% de la vía aérea. Las flechas blancas indican la presencia de calcificaciones dentro del nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo.

(normal: 6.5-36.80), hiperfosfatemia asociada a deficiencia de PTH con un máximo de 5.6 mg/dl (normal: 2.3-4.7) y magnesio de 1.7 mg/dl (normal: 1.6-2.6). La paciente fue egresada del hospital consumiendo mas de 100 gramos de carbonato de calcio al día (equivalentes a 60 gramos de calcio elemental por día), calcitriol 100 mcg al día, colecalciferol 4,000 UI/24 horas e hidroclorotiazida 25 mg al día, así como levotiroxina 100 mcg diarios.

Hallazgos de patología

En la evaluación posquirúrgica se reportó una tiroides de 65 gramos con superficie café rojiza cubierta por una fina cápsula gris translúcida y fibrosa, al corte parénquima tiroideo heterogéneo con una lesión quística de 2.5 cm en lóbulo tiroideo derecho, una lesión nodular en istmo de 0.6 cm y en lóbulo tiroideo izquierdo una lesión calcificada de 3.5 cm de eje mayor. Se reportó también un conglomerado ganglionar de 3.5 x 1.4 x 0.5 cm.

En el estudio de hematoxilina y eosina se identificó una neoplasia fusocelular con células gigantes, anaplásicas, mitosis atípicas frecuentes entremezcladas con folículos tiroideos residuales. Algunas áreas presentan un patrón similar al hemangiopericitoma, formando canales vasculares anastomosados revestidos por células tumorales. Otras áreas tenían menor celularidad con fibrosis y células fusiformes, leve atipia nuclear e infiltración por linfocitos maduros (Fig. 2).

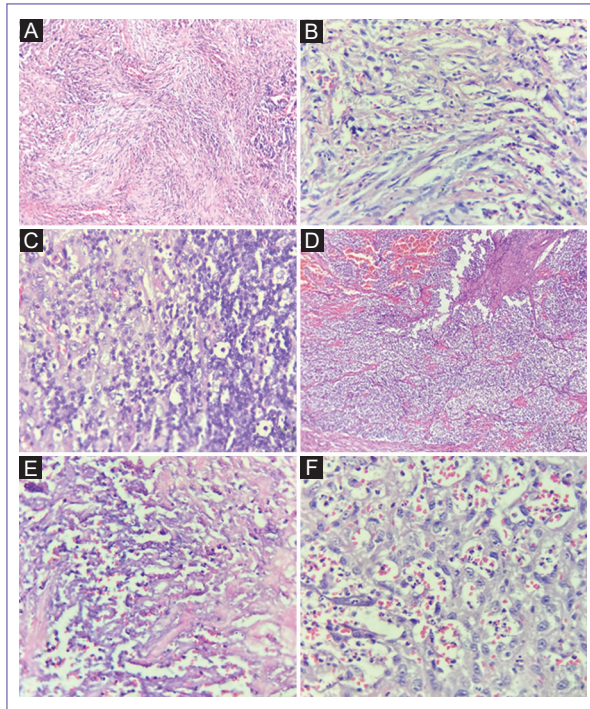


Figura 2. A: hematoxilina-eosina (H-E) 100x. Vista panorámica de lesión con patrón fusocelular estoriforme. B: H-E 40x. Neoplasia maligna caracterizada por células en huso y células gigantes anaplásicas, con abundantes mitosis atípicas. C: H-E 40x. Ganglio linfático con metástasis de carcinoma anaplásico de tiroides. D: H-E 40x. Glándula paratiroides sin alteraciones histológicas significativas. E: H-E 40x. Áreas extensas de necrosis. F: H-E 40x. Patrón hemangiopericitoide.

El estudio de inmunohistoquímica reportó positividad a AE1/AE3 y vimentina, con un índice de proliferación celular Ki-67 del 80% y negatividad para factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1) (Fig. 3). El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma tiroideo anaplásico de tipo sarcomatoide con invasión vascular, perineural y extratiroidea extensa, clasificado como T3bN1Mx.

La paciente inició manejo con radioterapia adyuvante y se encuentra viva y con buena funcionalidad (*Eastern Cooperative Oncology Group* 1) a 10 meses del inicio de los síntomas y 4 meses de la cirugía. En la última evaluación se encontraba ya con 19.8 gramos de calcio elemental al día, normocalcémica y con leve incremento de la PTH a 11.08 pg/ml, aún con traqueostomía.

Discusión

En México el cáncer de tiroides representa el 6.4% del total de neoplasias y afecta hasta al 9.7% de las neoplasias en mujeres de acuerdo con datos del

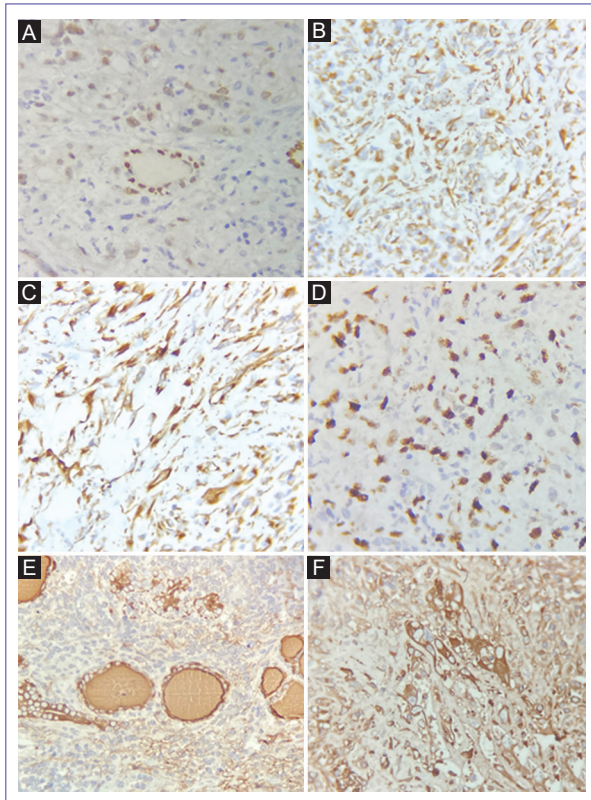


Figura 3. A: inmunohistoquímica (IHC) 40x. Factor de transcripción tiroidea 1 positivo nuclear en células foliculares, negativo en células neoplásicas. B: IHC 40x. Vimentina positivo citoplasmático en células neoplásicas. C: IHC 40x. AE1/AE3 positiva en membrana nuclear en células neoplásicas. D: IHC 40x. Índice de proliferación celular (Ki-67) positivo nuclear en el 80% de las células neoplásicas. E: 100x IHC tiroglobulina positivo en células foliculares. F: 40x IHC tiroglobulina positivo focal en células neoplásicas.

Globocan 2018 de cáncer de tiroides³. El CAT representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas de tiroides y uno de los carcinomas más letales que existe⁴.

Comúnmente el CAT surge a partir de otra neoplasia tiroidea bien diferenciada, pero puede coexistir con ella o desarrollarse *de novo*. Se presenta como una masa única de rápido crecimiento en el 36% de los casos y como bocio multinodular en el 24%; se puede acompañar de disfonía, disnea y disfagia, y al momento del diagnóstico más del 75% de los casos presentan metástasis a ganglios linfáticos regionales y más del 50% desarrolla metástasis a distancia principalmente a pulmones (80%), cerebro y hueso⁵⁻⁷.

Macroscópicamente el CAT suele ser grande con áreas de necrosis y hemorragia, es invasivo y puede

reemplazar al parénquima glandular e infiltrar a los tejidos adyacentes, por lo que la evaluación quirúrgica de estas características es indispensable para tomar decisiones acertadas durante el procedimiento. Microscópicamente se puede clasificar en escamoide o sarcomatoide, este último caracterizado por células fusiformes o gigantes y ocasionalmente multinucleadas similares a los osteoclastos. El 50% de los casos reportados tienen patrones combinados. Las células en huso muestran un crecimiento fascicular o estoriforme indistinguible de un sarcoma verdadero, por lo que el diagnóstico diferencial es complicado. El incremento de vascularidad puede generar un patrón similar al de los hemangiopericitomas o formar canales de anastomosis revestidos por células tumorales, que simulan un angiosarcoma. La presencia de necrosis coagulativa con sombras de vestigios de vasos sanguíneos preexistentes, reconocimiento de atipia y mitosis dispersas en más áreas celulares en la periferia de la fibrosis, detección de vasos sanguíneos obliterados por células fusiformes neoplásicas y positividad para biomarcadores epiteliales apoyan el diagnóstico de CAT^{8,9}.

El criterio clínico es prioritario cuando los estudios de patología no son concluyentes o requieren confirmación. En nuestro caso, el avance rápido del tumor y las características por imagen no concordaban con el diagnóstico de un tumor benigno de tiroides de la biopsia, por lo cual se decidió un manejo quirúrgico. Durante el procedimiento, la experiencia del cirujano es vital para detectar y resear invasión local y ganglionar, además de que esta información ayuda a los patólogos a dar prioridad a los reportes más urgentes y a solicitar los estudios inmunohistoquímicos necesarios para el diagnóstico diferencial. Los hallazgos permitieron también que la paciente fue sometida a estudios complementarios durante su hospitalización para descartar otras neoplasias secundarias y metastásicas, lo cual ganó tiempo para su referencia a radioterapia.

Las citoqueratinas están presentes en un 40-100% de los casos de CAT variante sarcomatoide. El A1/A3 es un conglomerado de anticuerpos que detecta un amplio espectro de citoqueratinas y sirve para confirmar la diferenciación epitelial de los carcinomas, sin embargo, puede ser positivo en algunos sarcomas¹⁰. La vimentina está siempre presente en casi el 100% de las células en huso. Otros marcadores típicamente negativos son tiroglobulina (indetectable en el carcinoma verdaderamente indiferenciado), calcitonina y TTF-1 (marcador también presente en cáncer pulmonar o tumores diferenciados de tiroides)^{2,8,11}. En este caso, la inmunohistoquímica para tiroglobulina resultó

levemente positiva de manera focalizada, lo que sugiere la posibilidad de que este tumor se haya desarrollado a partir de un tumor bien diferenciado de tiroides, en cerca del 20% de los casos puede haber positividad a este marcador. Esta distinción tiene una connotación diagnóstica y terapéutica, ya que el verdadero cáncer anaplásico es resistente a todas las terapias antineoplásicas, incluso la radioterapia y quimioterapia, mientras que otros tumores son más sensibles.

La actividad proliferativa celular se considera un factor importante para evaluar el comportamiento biológico tumoral. El Ki-67 en el CAT es más alto que en el bien diferenciado, pero habitualmente en rangos cercanos al 30%. En este caso, el reporte del 80% está atípicamente elevado. El Ki-67 alto se asocia con tumores > 4 cm, mayor frecuencia de metástasis linfáticas y a distancia, así como extensión extratiroidea y peor pronóstico^{12,13}.

El CAT raramente tiene una supervivencia mayor de un año debido a las recurrencias e invasión a estructuras vitales de cuello, en este caso la paciente continúa viva a 4 meses de la cirugía y 10 meses de los síntomas iniciales. Se ha propuesto que la cirugía con radioterapia ofrece la mejor posibilidad de supervivencia¹⁴, pero la terapia debe ser indicada por verdaderos expertos en tiroides en centros con todas las modalidades terapéuticas que garanticen el mejor resultado posible.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en el artículo. El autor correspondiente está en posesión de este documento.

Bibliografía

1. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):525-38,xi.
2. Huang YY, Wu YK. Sarcomatoid carcinoma of the thyroid: Report of a subtype of anaplastic thyroid carcinoma. *Tzu Chi Med J*. 2012;24(4):209-11.
3. Mexico. Fuente: Globocan 2018 [Internet]. Organización Mundial de la Salud, Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer [consultado: 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
4. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2016 [consultado: junio de 2020]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013
5. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95.
6. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2000;11:1083-9.
7. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:525-38.
8. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Piana S. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:790834.
9. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol*. 1985;83(2):135-58.
10. Pernick N. Stains & molecular markers. Cytokeratin AE1/AE3 [Internet]. PathologyOutlines.com website [consultado: 26 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsae1ae3.html>
11. Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: an immunohistochemical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):207-15.
12. Deeken-Draissey 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.
13. Pan DH, Wen DY, Luo YH, Chen G, Yang H, Chen JQ, et al. The diagnostic and prognostic values of Ki-67/MIB-1 expression in thyroid cancer: a meta-analysis with 6,051 cases. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3261-76.
14. Casterline PF, Jaques DA, Blom H, Wartofsky L. Anaplastic giant and spindle-cell carcinoma of the thyroid: a different therapeutic approach. *Cancer*. 1980;45(7):1689-92.