

3/187/91

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CARCINOMA ANAPLASICO DE LA
GLANDULA TIROIDES

ESTUDIO CLINICO - PATALOGICO E INMUNO-HISTOQUIMICO
DE 85 CASOS

AUTORES: DR. ALFREDO GARCIA G
INVESTIGADOR CIENTIFICO I.N.C

DR. GUILLERMO E. OLIVEROS L.
RESIDENTE III PATOLOGIA I.N.C

1991

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la instrucción y asesoría por parte del Dr. Alfredo García G. Patólogo del Instituto Nacional de Cancerología y la fundación Santa Fé de Bogotá; así mismo a todas las personas que en una u otra forma hicieron posible la realización de este trabajo: Adriana Plata, Isrrael Moreno, Francisco Carvajal, Aquileo Molina, Herminda Romero, Stella Ríos, Alcira Cifuentes y de una forma muy especial, a todos los pacientes que han caído abatidos por esta agresiva neoplasia.

MIL GRACIAS

INDICE DE GRAFICAS Y TABLAS

	pag.
Gráfica Nº 1 Distribución por edad y sexo	47
Tabla Nº 1 Signo y síntomas	48
Tabla Nº 2 Tratamiento	49
Tabla Nº 3A Patrones histológicos	50
Tabla Nº 3 Bocio asociado	51
Tabla Nº 4 Neoplasias asociadas	52
Tabla Nº 5 Hallazgos inmunohistoquímicos	53
Tabla Nº 6 Hallazgos inmunohistoquímicos	54
Tabla Nº 7 Hallazgos inmunohistoquímicos	55

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODOS
- III. RESULTADOS
- IV. DISCUSION
- V. RESUMEN
- VI. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

Colombia ha sido reconocida como un país con alta incidencia de bocio endémico. (1,2), habiéndose reportado en algunas regiones una incidencia de hasta un 79,56% en el año de 1961 (2). Sin embargo en las últimas décadas se ha visto una desminución de dicha patología, gracias a la yodificación del agua y la sal (3).

Igualmente en nuestro medio se ha observado un cambio en la patología neoplásica tiroidea, apreciándose una reducción en el porcentaje de carcinoma anaplásico, con aumento del papilar, correspondiéndole al anaplásico en los últimos 5 años, según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología un 7.2% (4), lo cual contrasta con la cifra obtenida en el mismo Instituto, durante los años de 1952 a 1976 sobre 675 tumores tiroideos primarios (5), período durante el cual el carcinoma anaplásico mostró una incidencia de un 25%. Esta cifra es similar a la obtenida por Cuello y colaboradores (6) en una ciudad endémica de bocio en Colombia, como Cali.

Por lo tanto en la actualidad, observamos un predominio de las neoplasias tiroideas bien diferenciadas en especial el carcinoma papilar, similar a lo reportado en países sin bocio endémico (7,8).

En el presente trabajo se analizarán las características clínico-patológicas de 85 casos de carcinoma anaplásico, se determinará su asociación con otras neoplasias tiroideas primarias y el porcentaje de las mismas asociadas a bocio. Así mismo se establecerán las características inmunohistoquímicas de este tumor en nuestro país; se intentará detectar la presencia de diferenciación neuroendocrina en estas neoplasias, tal como ha sido descrito con alta frecuencia por ciertos autores (9,10).

Finalmente se determinará el porcentaje de angiosarcomas primarias de la glándula tiroides, los cuales han sido frecuentemente descritos en zonas de bocio endémico. (11,12).

II. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos aquellos casos con diagnóstico de carcinoma anaplásico o indiferenciado de la glándula tiroidea, de los archivos del Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo comprendido entre Enero de 1971 a Diciembre de 1990, encontrándose un total de 110 casos. Se descartaron un total de 25, 8 de ellos por no disponer de material histopatológico adecuado para revisión. Los 17 casos restantes se excluyeron por ser reclasificados como carcinoma folicular pobremente diferenciado (13 casos), linfoma (2 casos) y carcinoma medular (2 casos).

De los 85 casos seleccionados se estudiaron cortes teñidos con hematoxilina-eosina, de material obtenido por trucut (23 casos), biopsia abierta (35 casos), o productos de tiroidectomía parcial o total (27 casos). Además se revisaron 25 autopsias correspondientes a pacientes incluidos dentro de los casos seleccionados; estos se analizaron siguiendo los criterios morfológicos descritos para las variantes de célula gigante y

fusocelular del carcinoma anaplásico de tiroides según Meissner (13) y Carcangiu (14), así:

- La variedad fusocelular, con apariencia sarcomatosa, constituida por células alargadas de núcleo hipercromático, con figuras mitóticas, algunas atípicas; unas áreas semejan fibrosarcomas fácilmente graduables, dependiendo del pleomorfismo encontrado; en focos de esta variedad se pueden observar muy ocasionales células grandes, que asociado a un patrón de crecimiento estoriforme y la presencia de células inflamatorias, semejan el tipo usual de histiocitoma fibroso maligno (14). Esta variedad muestra áreas de necrosis, y colágeno denso esclero-hialino entre mezclado.

- Variedad de Célula Gigante: Se caracteriza por la presencia de células grandes con marcado pleomorfismo, núcleo hipercromático, de forma redonda u ovalado, con nucleolo grande evidente, central; citoplasma eosinófilo abundante, con un patrón de crecimiento usualmente sólido, focos de necrosis y numerosas mitosis.

Para este trabajo, adicionamos una tercera variante,

Mixta, denominando así a las neoplasias constituidas por cantidades equivalentes de células gigantes y fusocelulares.

Se consignaron además aquellas neoplasias que reúnen los parámetros morfológicos descritos para el hemangio endotelioma epitelioides (15). Igualmente se registraron aquellos casos de carcinoma anaplásico ricos en células gigantes multi-nucleadas de tipo osteoclastico (16,17) y aquellos casos que presentaron matriz osteoide o cartilaginosa (13,14).

Se excluyeron de las clasificaciones citadas anteriormente (13,14) las variantes escamoide y de célula pequeña; la escamoide por considerarse que ésta representa componente de un carcinoma escamocelular o folicular pobremente diferenciado, y la de célula pequeña porque en la actualidad es reconocido que corresponden a linfomas (18), carcinomas medulares (19) o a carcinomas pobremente diferenciados o insulares (20).

Así mismo se identificó y clasificó la presencia de bocio y de otro tumor primario asociado, añadiendo a este último su grado de diferenciación.

De 20 tiroidectomías se obtuvo material para estudio de inmunohistoquímica (IHQ), siguiendo la técnica F.A.P. según Sternberger (21), la cual consiste brevemente en:

- Aplicación del anticuerpo primario.
- Incubación con anticuerpo secundario.
- Reacción con el complejo peroxidasa - antiperoxidasa (P.A.P).
- Desarrollo con diaminobenzidina.

Los análisis se practicaron con un panel de 13 anticuerpos: Tiroglobulina (DAKO), calcitonina (DAKO), antígeno epitelial de membrana (EMA, DAKO), antígeno carcinoembrionario (CEA, DAKO), queratina (Hybritech), cromogranina (Hybritech), desmina (DAKO), vimentina (DAKO), actina común muscular (ENZO), proteína S-100 (DAKO), leu-7 (Becton-Dickinson), Ulex-europeus (DAKO/VECTOR) y factor VIII (DAKO). La intensidad de la tinción fué cuantificada de + a + + + y la lectura realizada por 2 observadores y luego tabulada.

Desde el punto de vista clínico se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, historia clínica de bocio, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, síntomas y signos predominantes en el momento de la presentación,

seguimiento (tiempo comprendido entre el diagnóstico y el último control) y tratamiento realizado.

III. RESULTADOS

HALLAZGOS CLINICOS

De los 85 casos seleccionados, en 82 se obtuvo una adecuada información clínica; se encontraron 53 mujeres (62,35%) y 32 hombres (37,65%) para una relación mujer-hombre de 1,65 : 1. La edad osciló entre 19 a 87 años en las mujeres (Media de 58,1 años) y de 35 a 75 años en los hombres (Media de 57,8 años) (Gráfica N.1)

El tiempo de evolución entre la presentación de los síntomas y signos hasta el momento del diagnóstico fué de 3,65 meses (110 días), encontrándose como motivos de consulta principal: la presencia de una masa inicial en cuello o un crecimiento acelerado de una masa tiroidea pre-existente, (90,5%), disnea (75%), disfonia (54%) y disfagia (21%). Otros motivos de consulta menos frecuentes fueron: pérdida de peso (13%), astenia (6%), masa ulcerada, (1,2%) y un caso que se presentó con signos de compresión medular (1,2%). (TABLA No. 1)

En 50 casos (61%) había historia previa de bocio, con una duración promedio de 21,2 años (Rango de 1 a 50 años).

El tratamiento inicial de elección fué la radioterapia, la cual se administró a 57 pacientes (67%), cirugía a 27 pacientes (31,8%), (Tiroidectomía no especificada), y a uno solo se le suministró quimioterapia (1,2%). Se hizo tratamiento combinado (cirugía + Radioterapia) en 19 pacientes (22,35%) (TABLA No.2).

La mayoría de pacientes se presentaron en estadios clínicos avanzados con presencia de enfermedad tumoral sistémica. En 70 pacientes se obtuvo seguimiento (Rango de 6 días-730 días) con un promedio de 108 días (3,6 meses). De estos 55 fallecieron (64,7%), 29 se perdieron al seguimiento (34,1%) y uno se encuentra vivo después de 9 meses del diagnóstico. Los pacientes fallecidos tuvieron una sobrevida promedio de 3,8 meses y en las autopsias realizadas se encontró principalmente extensión tumoral a tejidos blandos del cuello, y múltiples metástasis pulmonares.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

La distribución por variedad histológica mostró un

predominio de patrón fusocelular, el cual presentó un franco patrón sarcomatoso (FIGURAS No.1 y No.2), con células tumorales con ocasional formación de vacuolas citoplasmáticas. Hubo 16 casos puros con patrón de células gigantes (FIGURA No.3) (TABLA 3A).

Otros patrones pseudosarcomatosos encontrados fueron:

- Tipo histiocitoma fibroso pleomorfo (2 casos, 3,85%) (FIGURAS No.4 y No.5), 2 casos correspondientes a la variedad angiosarcomatoide (FIGURA No.6),

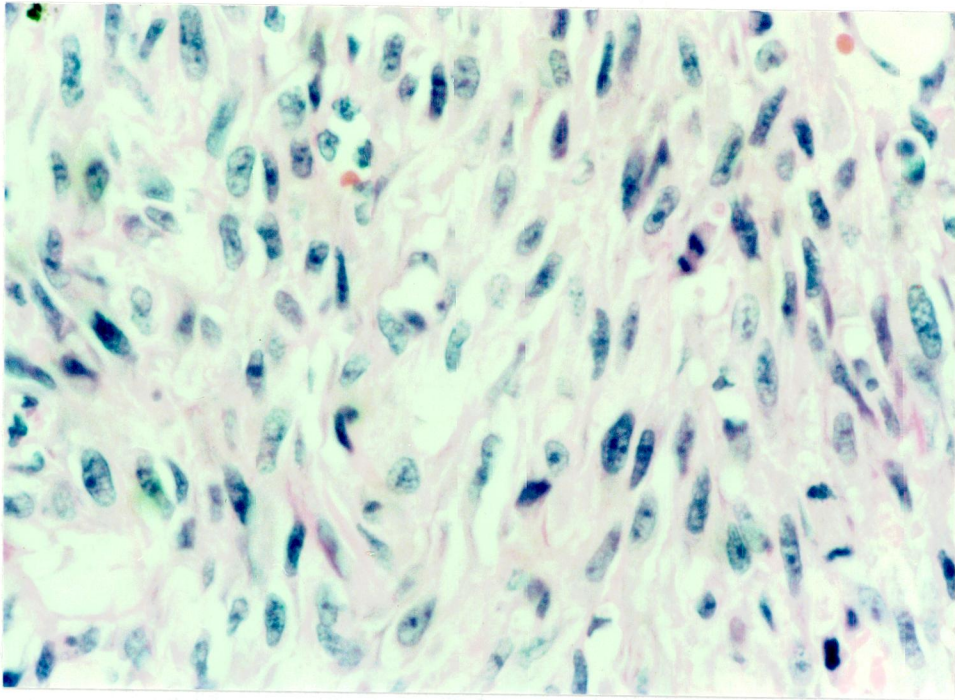


FIGURA N^o.1 PATRON FUSOCELULAR (H-E x 250)

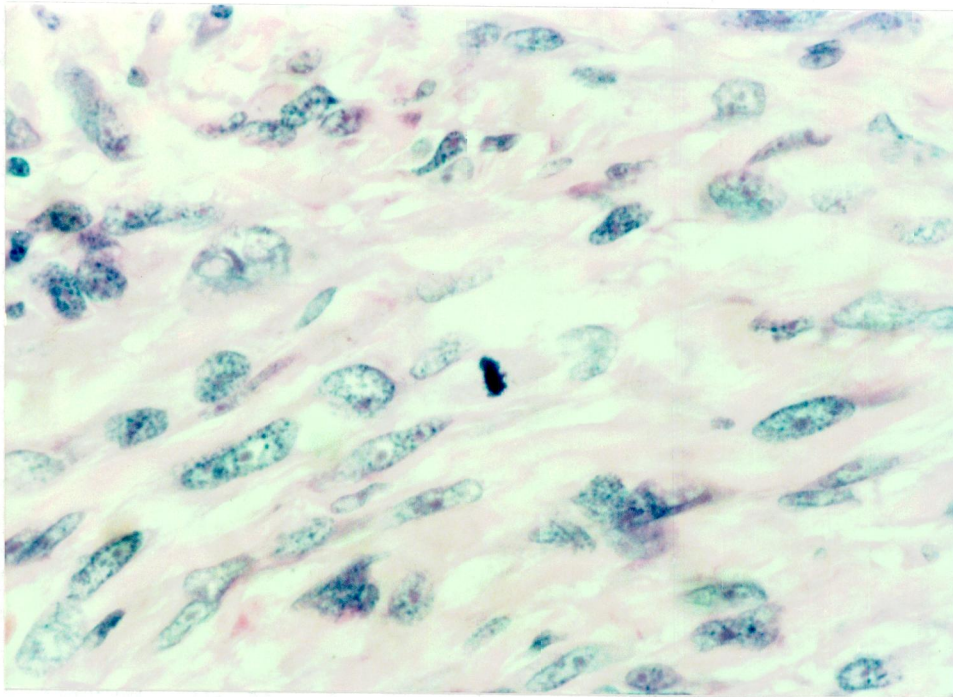


FIGURA N^o.2 PATRON FUSOCELULAR (H-E X 400).

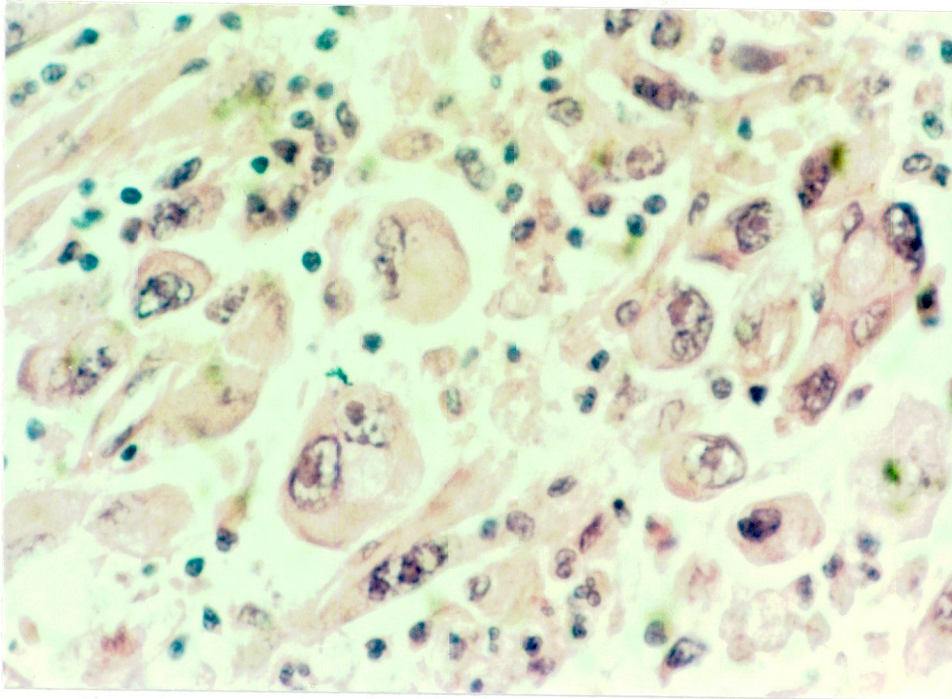


FIGURA No.3 PATRON CELULA GIGANTE (H-E x 250)

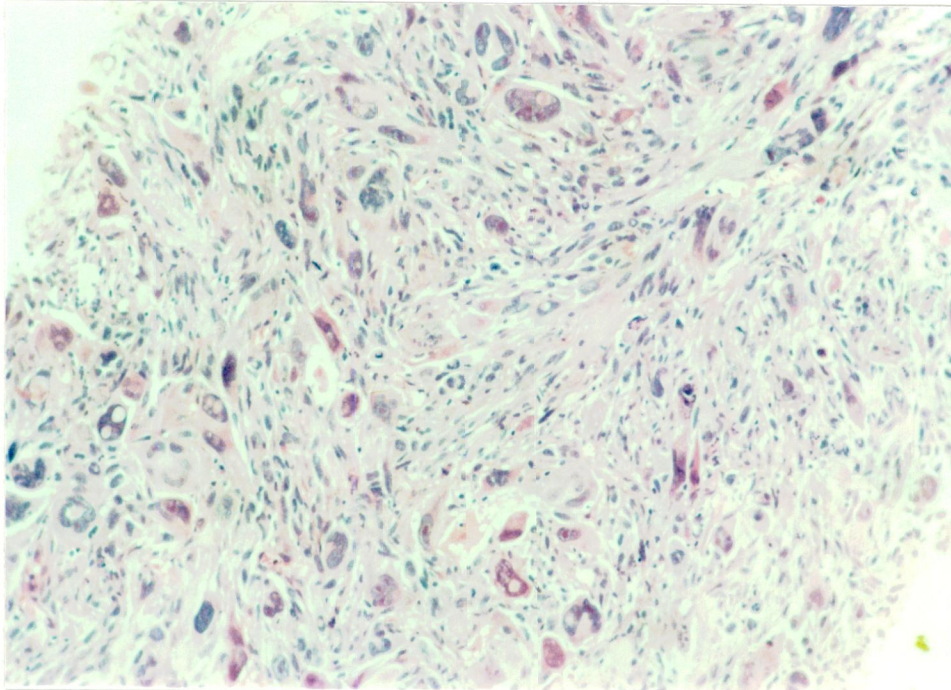


FIGURA No.4 PATRON TIPO HISTIOCITOMA FIBROSO PLEOMORFO
(TRUCUT- H-E x 40)

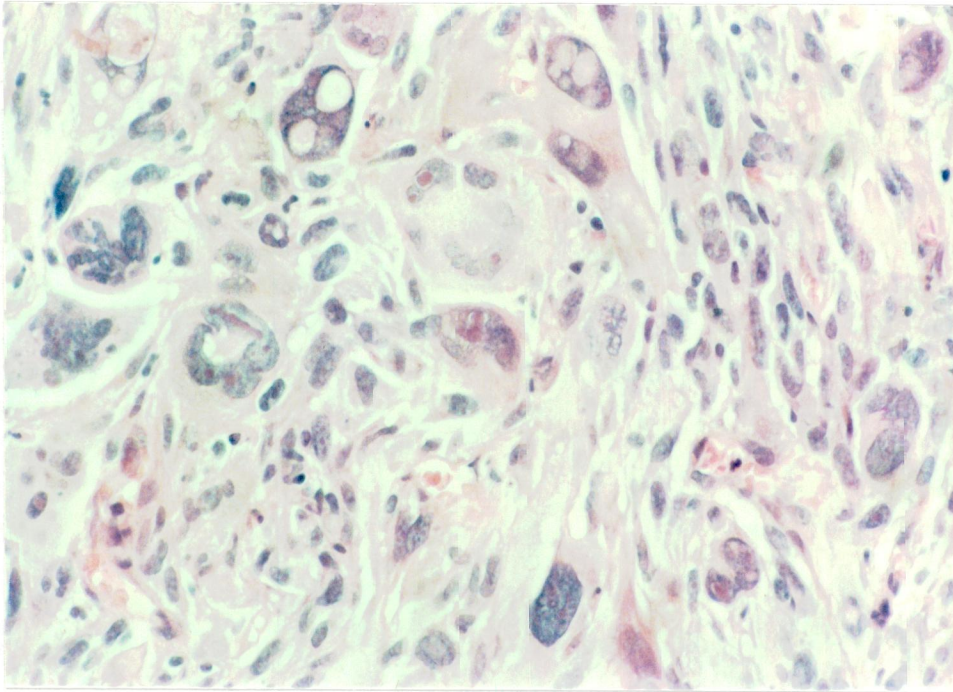


FIGURA No.5 PATRON TIPO HISTIOKITOMA FIBROSO PLEOMORFO
(H-E x 250)

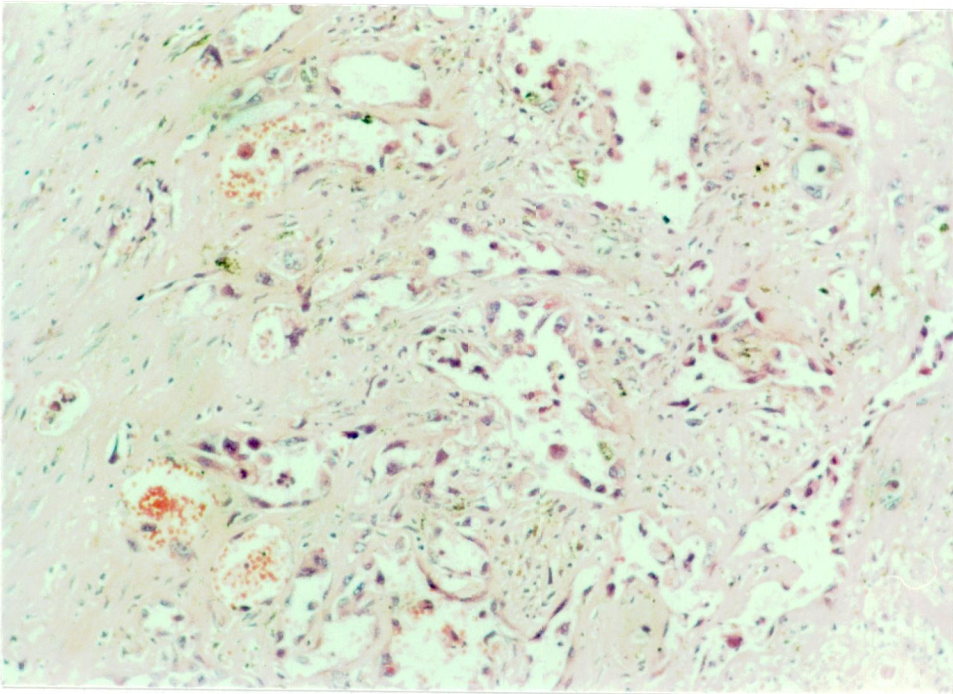


FIGURA No.6 PATRON SIMULANDO ANGIOSARCOMA (H-E x 100)

e igual número de casos presentaron rasgos de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico. (FIGURA No.7).

En 17 de los 85 casos (20%) se evidenció una trama vascular importante, en algunos de ellos, con áreas bien definidas de tipo hemangiopericitico.

Se encontró bocio residual en 28 casos (33%), siendo el más frecuentemente hallado el adenomatoso en 22 oportunidades (78,6%), 5 correspondieron al tipo coloide nodular (18%) y un caso a bocio hiperplásico (3,84%) (TABLA No.3).

En 29 casos (34%) se observó asociación con otros carcinomas tiroideos primarios; en 23 de ellos carcinoma folicular (79,3%) con grados variables de diferenciación predominando las formas mal y moderadamente diferenciadas; 3 casos se asociaron a carcinoma papilar (10,35%) (FIGURA No.8), 2 de ellos de la variedad de célula alta; 1 a carcinoma medular (3,5%), 1 a carcinoma de células de Hurthle (3,5%) y 1 a carcinoma folicular de células claras (3,5%) (TABLA No.4).

En los diferentes patrones se encontraron focos de

calcificación distrófica (9 casos) y metaplasia condroide (2 casos).

HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS

Los hallazgos inmuno-histoquímicos se resumen en las tablas No. 5 (Epiteliales - Neuroendocrinos) y No.6 (Mesenquimales).

La queratina mostró positividad en 8 casos (40%) siendo generalmente de intensidad media (++) (FIGURAS 9 y 10). Vimentina fué positiva en 10 casos (50%) con intensidad de ligera a moderada y predominantemente difusa (FIGURA No.11). La actina muscular común fué positiva en 2 casos (10%) con intensidad ligera y focal. La proteína S-100 demostró reactividad en 7 casos (35%) en forma difusa tanto citoplasmática como nuclear; un caso mostró positividad para Ulex (5%) en el cual había intensidad de moderada a marcada. El resto de marcadores fueron totalmente negativos (CEA, EMA, Leu 7, F.VIII, tiroglobulina, desmina, calcitonina y cromogranina). La tiroglobulina mostró positividad en folículos atrapados no neoplásicos (FIGURA No.12), así como en focos de carcinoma diferenciado asociado al carcinoma anaplásico de tiroides. (TABLA 7).

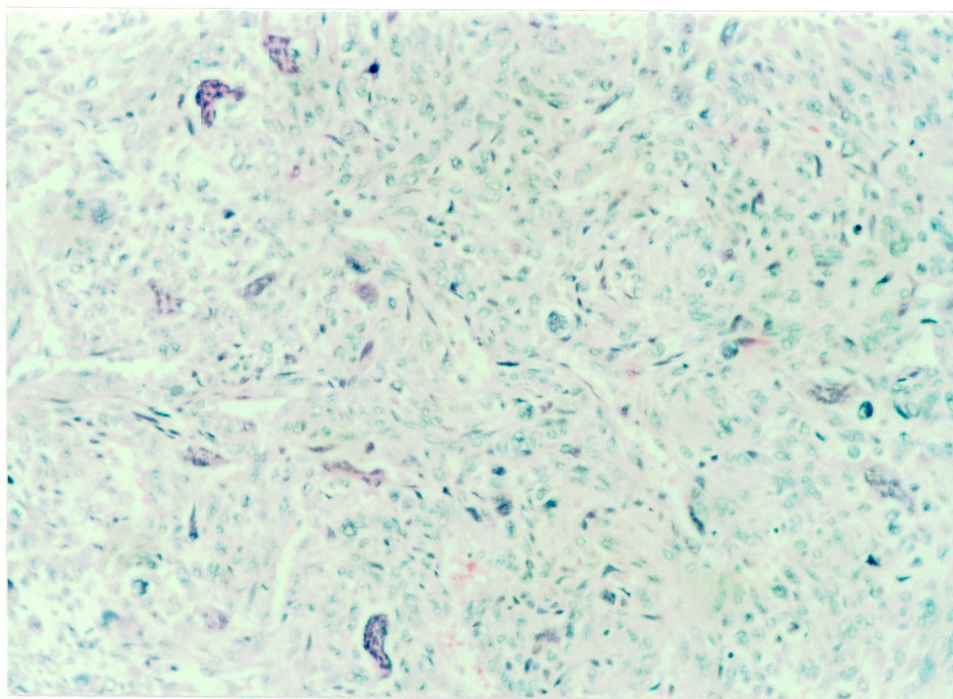


FIGURA No.7 PATRON DE CELULAS GIGANTES OSTEODCLASTICAS
(H-E x 100)

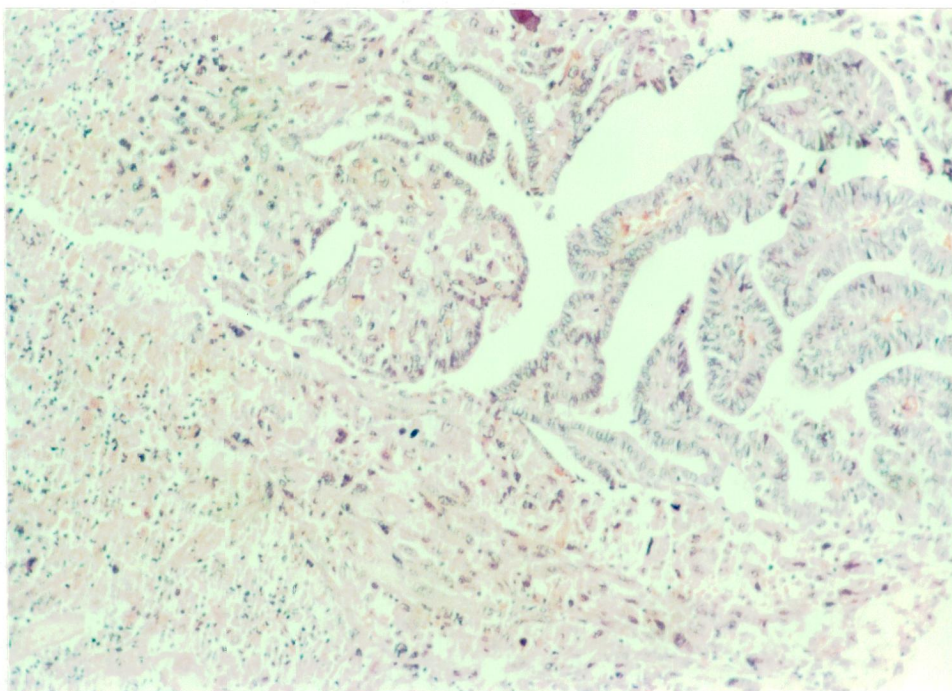


FIGURA No.8 CARCINOMA ANAPLASICO - ASOCIADO A CARCINOMA
PAPILAR (HE x 40).

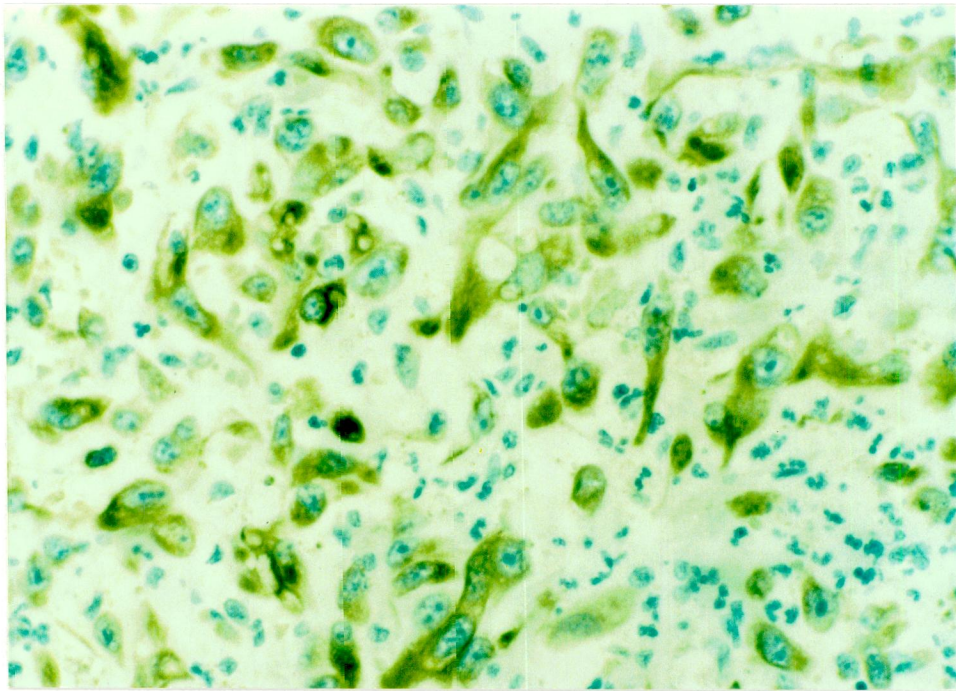


FIGURA 9 QUERATINA (P.A.F x 250)

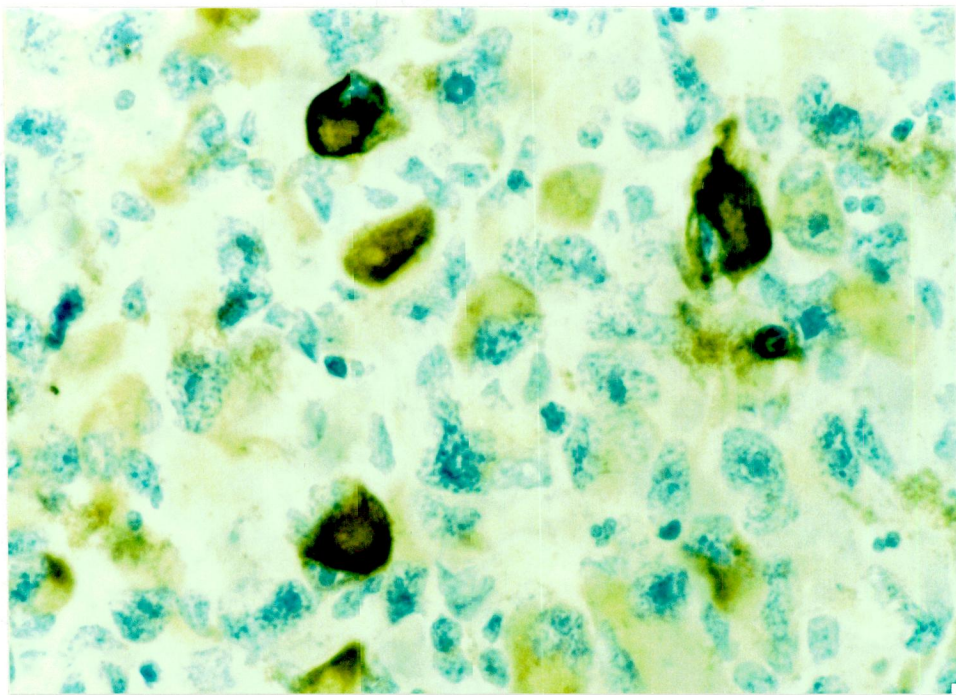


FIGURA 10 QUERATINA (P.A.F x 400)

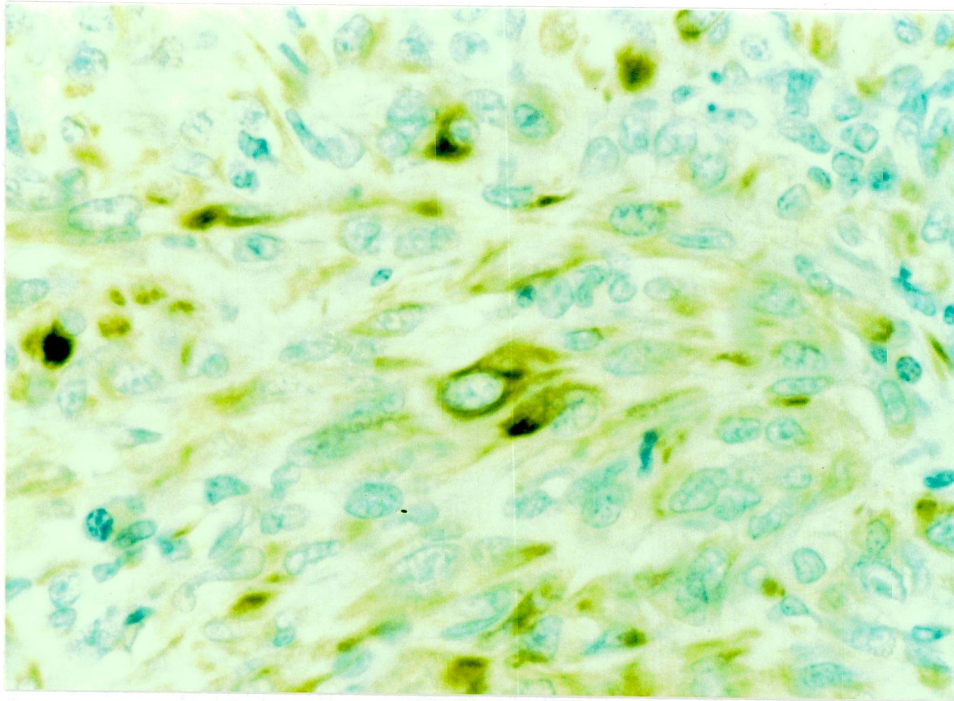


FIGURA 11 VIMENTINA (P.A.P x 100)

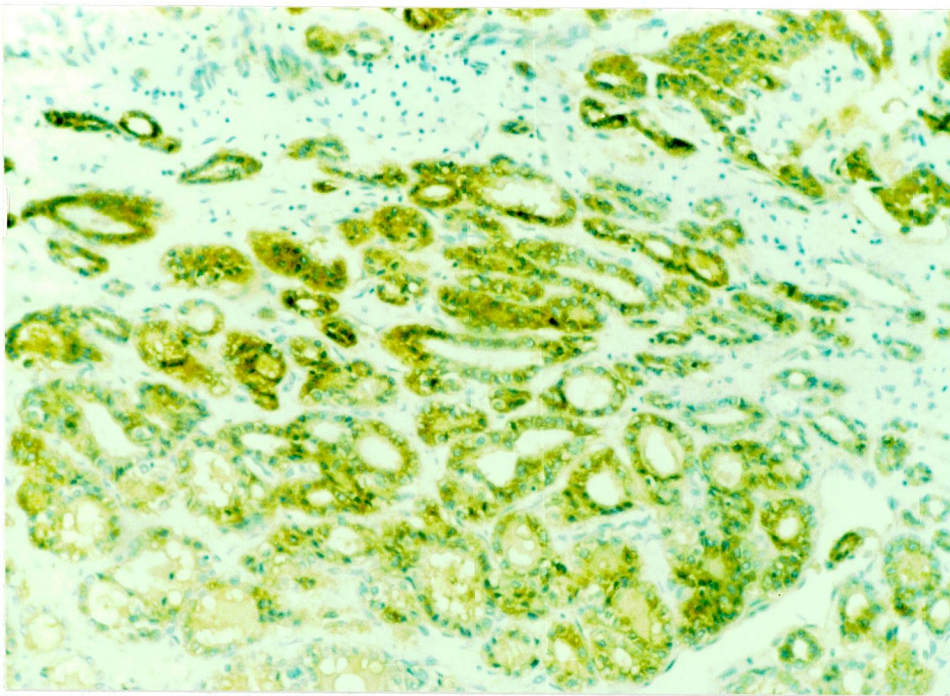


FIGURA 12 TIROGLOBULINA (P.A.P x 100)

IV. DISCUSION

El carcinoma anaplásico representa en muchas series cerca del 10% de las neoplasias malignas tiroideas (22-25). Sin embargo algunos autores muestran una mayor frecuencia de esta entidad especialmente en regiones de bocio endémico (26,27), hallazgo que se correspondía con las series previas de nuestro país (5,6); actualmente el carcinoma anaplásico de tiroides ocupa el tercer lugar en frecuencia con un 7,2%, cifra que muestra que en Colombia se ha producido un viraje significativo en su frecuencia, similar a lo reportado por algunos autores con la introducción profiláctica del yodo (28).

Los hallazgos clínicos de este trabajo, al igual que muchas series de carcinoma anaplásico de tiroides (29,30) muestran predilección de este tumor por personas de edad avanzada y de sexo femenino y aunque la relación mujer-hombre encontrada de 1,65: 1 es ligeramente menor a la de un buen número de series reportadas (25,31), es también similar a otras series (32). Las cifras promedio muestran una relación mujer-hombre que van desde 2:1 hasta 4:1.

En cuanto a la edad encontramos una media de 58,1 años cifra también ligeramente menor con relación a otras descripciones de la literatura (32,33). Es de notar que el 80% de los pacientes se encontraban entre la 6ª y 9ª década de la vida y un 20% eran menores de 50 años, porcentaje mayor al obtenido en otros reportes (14,26,32). Es importante señalar que se encontraron 2 pacientes de sexo femenino menores de 30 años, una de 27 años y otra de 19 años, ambas con bocio clínico e histológico de 15 años de evolución, siendo esta última paciente, la de menor edad encontrada entre las distintas series (14,34).

El crecimiento rápido de masa pre-existente fué el principal motivo de consulta, tal como ha sido reportado clásicamente en la literatura (14,32,35). En este trabajo se confirma así mismo el carácter rápidamente fatal de este tumor, reconocido en grandes series (14,33,36). El promedio de sobrevida fué de 3,8 meses, siendo la mayor sobrevida alcanzada de 24 meses; estos datos son similares a los descritos (14,32). Es de resaltar que la mayoría de pacientes al momento de presentarse los síntomas se encontraban ya en estadio clínico avanzado con diseminación tumoral extratiroidea o metástasis pulmonares, lo cual refleja el carácter agresivo de esta neoplasia.

La causa de muerte fué principalmente secundaria a extensión a estructuras vitales del cuello y/o por metástasis pulmonares múltiples, corroborado en el material de autopsias revisado, tal como ha sido descrito en otras series (26).

En nuestra serie se ofreció tratamiento básicamente quirúrgico y de radioterapia; no se obtuvo un cambio importante en el comportamiento de esta agresiva neoplasia, siendo la radioterapia la más usada sola o en asociación con la modalidad quirúrgica, como lo apoyan algunos autores, (37,38). En el momento, sin embargo, se está en espera de esquemas combinados más agresivos de tratamiento, que proporcionen una mejor oportunidad de sobrevida a los pacientes (14).

El espectro o las características morfológicas del carcinoma anaplásico de tiroides han sido amplia y extensamente estudiadas, habiéndose en la actualidad descartado la antiguamente aceptada variedad de células pequeñas que como se ha demostrado ampliamente con la ayuda de microscopia electrónica e inmunohistoquímica, corresponde a otros tipos histológicos como son principalmente el carcinoma medular, linfomas y carcinomas pobremente diferenciados "insulares" (9,18,20).

En la revisión de nuestra casuística, se reclasificaron 17 casos, la mayoría correspondientes a estos tipos histológicos anteriormente anotados, lo cual enfatiza lo dicho en las anteriores publicaciones (9,18,20). Muchos de los casos que no aceptamos como carcinoma anaplásico de tiroides corresponden a carcinomas foliculares pobremente diferenciados, los cuales adoptan principalmente un patrón sólido de crecimiento. Dichos tumores muestran además áreas con tumor folicular mejor diferenciado. Dicha variante morfológica difiere citológicamente en forma significativa del carcinoma insular descrito por Carcangiu y colaboradores (20), presentando frecuente atipia nuclear, con nucleolos prominentes y frecuentes áreas cribiformes, sin alcanzar sin embargo las características morfológicas descritas en forma clásica para las variantes de células gigantes ni fusocelular. Estas formas de carcinoma folicular serían equiparables a las descritas por Sakamoto y colaboradores (39).

No aceptamos la variante escamoide propuesta en algunas series, la cual es descrita por los autores como componentes escamosos focales presentes en tumores que fueron predominantemente de tipo indiferenciado (14,33). Consideramos que aquellos casos deben ser descritos o informados como carcinoma anaplásico con áreas de carcinoma

escamocelular en forma similar a lo observado para otras variantes de carcinomas tiroideos en cuanto a su asociación con el anaplásico. Por lo anterior solo consideramos las variantes de células gigantes, fusocelular y mixta (con componente de estos dos tipos).

En nuestra casuística encontramos un predominio de formas fusocelulares mostrando el espectro morfológico descrito por varios autores (13,14), apreciándose varios patrones de tipo fibro-histiocitario y hemangiopericitico. Solamente en 2 casos (2,4%) encontramos patrón hemangiopericitico como ha sido descrito (14). En Suiza se ha informado una alta frecuencia de angiosarcoma de tiroides alcanzando un porcentaje de hasta del 20% (12,40). Sin embargo en la actualidad existen ciertas controversias sobre la histogénesis de esta neoplasia la cual para algunos correspondería a formas angiomatoides de carcinoma anaplásico y para otros correspondería a un verdadero angiosarcoma (12, 14, 15).

En uno de nuestros casos con dicho patrón, se practicó estudio de inmunoperoxidasa observándose positividad intensa y difusa en células tumorales con citoqueratina y vimentina y negatividad para factor VIII y Ulex, hallazos estos que sugieren fuertemente un origen epitelial, puesto

que los casos reportados como angiosarcoma epitelioides del tiroides han presentado positividad con factor VIII y Ulex además de citoqueratina (15).

En 2 casos, uno de tipo mixto y otro de células fusiformes observamos focos de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto. Consideramos como algunos autores, que estos casos no corresponden a una variante específica del carcinoma anaplásico de tiroides (16,17). Sin embargo, debe ser diferenciado de aquellos casos reportados como Tumor de células gigantes del tiroides semejando osteoclastoma (41), caracterizado por células estromales mononucleares de apariencia benigna, entremezclados con células de tipo osteoclasto.

Solamente en un caso de tipo fusocelular apreciamos islotes de tejido osteocartilaginoso maduro, considerando esto como un componente "metaplásico" asociado al tumor.

Como mencionamos anteriormente un alto porcentaje de nuestros pacientes (61%) presentan evidencia clínica de bocio. Dicho hallazgo fué corroborado histológicamente en 28 casos (31%). En la literatura mundial se ha observado asociación entre bocio y carcinoma anaplásico de tiroides, cifras que oscilan entre 10% y 90% (32,42). La mayoría de

estos bocios presentaban áreas de tipo adenomatoso similar a lo encontrado por Cuello y colaboradores en nuestro medio (6), siendo importante notar la presencia en algunos de ellos, de atipia nuclear marcada.

En cuanto a la asociación con otros carcinomas tiroideos se observó en 29 pacientes (34%), asociación que se vió con casi todos los tipos histológicos de carcinomas de este órgano; esta frecuente coexistencia ha sido documentada en la literatura con cifras que oscilan entre 8,5% y 89% (42,43). En esta serie hubo un franco predominio de carcinoma folicular (23 casos, 79%), sobre el carcinoma papilar (3 caso, 10,5%), tal como ha sido revelado por unos autores (42,44), aunque otras reportan una asociación mayor con carcinoma papilar (45,46).

Los carcinomas foliculares observados muestran cuadros variables de diferenciación, en muchos de ellos predominando el pobremente diferenciado de patrón sólido.

Es de interés anotar que 2 de los 3 carcinomas papilares asociados fueron de la variedad de célula alta, la cual ha sido relacionada, con un comportamiento más agresivo (47).

Los estudios de inmunohistoquímica realizados en varias

series sobre carcinoma anaplásico de tiroides han mostrado discrepancia o contradicción en los resultados. Así por ejemplo, uno de los marcadores más usados, como lo es tiroglobulina, ha mostrado resultados que van desde un 0% a un 71% (36). En nuestra serie ninguno de los casos fue positivo con este marcador, similar a lo reportado por Carcangiu y colaboradores (14). Estamos de acuerdo con estos autores al afirmar que la tiroglobulina tiene poca utilidad en la identificación de esta neoplasia. Así mismo, pensamos que las altas cifras reportadas posiblemente sean debidas a positividad de remanentes foliculares atrapados o secundario a difusión de la tiroglobulina desde folículos residuales a células neoplásicas vecinas (48).

Otra fuente de error posible lo constituye a nuestro juicio la inclusión de variantes diferentes a la fusocelular y de célula gigante en la clasificación del carcinoma anaplásico, lo cual no ha permitido una adecuada uniformidad del material recopilado para la inmunohistoquímica en las diferentes series, como son por ejemplo los patrones trabecular y escamoide incluidos por distintos autores (14,33,36). Nosostros consideramos las variantes sólida y trabecular como pertenecientes al carcinoma folicular pobremente diferenciado; en estos

patrones diferentes autores han reportado altos índices de positividad con tiroglobulina (49), como Hurlimann quien confiere un 55% de positividad para estos tumores de patrón trabecular (36).

La diferenciación medular del carcinoma anaplásico de tiroides igualmente ha arrojado hallazgos contradictorios encontrando reportes que muestran hasta un 78% (9) y otros un 0% (33). Nosotros no encontramos ningún caso positivo para cromogranina ni calcitonina, descartando en nuestra serie un origen en células C, para esta neoplasia.

Al igual que para los marcadores previamente mencionados, la queratina también muestra datos disímiles con porcentajes que van desde un 100% (50) hasta un 17% (51). En nuestra serie se encontró positiva en 8 casos (40%) cifras similares a las reportadas por Livolsi y colaboradores (33) y Carcangiu y colaboradores (14), los cuales muestran un 47% de positividad. La variación en las cifras, posiblemente esté en relación con los distintos tipos de anticuerpos usados. Carcangiu (14) demuestra las ventajas del uso de queratina monoclonal sobre la policlonal. Además, nuevamente creemos que la inclusión de otras variantes diferentes a la fusocelular y de células gigantes, como la variante escamoide en varias series

aumenta los índices de positividad con este marcador, así como también para CEA y EMA. Vemos que en nuestra casuística, estos dos últimos marcadores fueron negativos en los 20 casos practicados lo cual difiere de las series de Livolsi (33), Carcangiu (14) y Hurlimann (36), los cuales muestran altos índices de positividad con estos marcadores. Sin embargo, es de anotar que varios de estos autores encuentran dicha positividad en la variante escamoide (14,33).

El mayor número de casos positivos fué observado con vimentina (10 casos, 50%), lo cual se encuentra dentro de los porcentajes referidos en varias series, que están entre el 70% (36) y el 40% (33). De estos 10 casos positivos, 3 coexpresaron con citoqueratina (30%), coexpresión que ha sido documentada en diferentes trabajos (33, 36, 50).

De los 7 casos restantes vimentina positivos 5 expresan otros marcadores, 2 actina común muscular y 3 coexpresaron con la proteína S-100.

De todos los casos investigados con marcadores "endoteliales" (F. VIII - ULEX) solamente observamos positividad focal con Ulex en 1 caso de tipo célula gigante convencional; este caso coexpresó con citoqueratina. La

positividad observada en carcinoma anaplásico de tiroides con Ulex ha sido reportado por algunos autores (36). Así mismo es reconocida su reactividad en muchos tipos de carcinomas no tiroideos. (36).

Los casos en la actualidad aceptados como hemangioendotelioma epitelioides han coexpresado además del Ulex, el factor VIII y la queratina y además algunos de ellos han tenido soporte diagnóstico con ultraestructura (12).

Lo anterior muestra que a pesar de ser nuestro país, área geográfica endémica para bocio (1, 3, 6), los tumores semejando angiosarcoma probablemente representan carcinomas anaplásicos de tipo angiomatoide en nuestro medio.

Un punto de gran interés, es relacionado con marcadores de tipo muscular: desmina y actina común muscular (ADM). En esta serie 2 casos mostraron positividad focal para actina común muscular y todos fueron negativos para desmina; esta negatividad que es reportada con desmina parece corresponder a una menor especificidad y sensibilidad para este marcador (52). Estos 2 casos de patrón fusocelular son compatibles con los casos reportados de Leiomiomas

primarios del tiroides (53), en los cuales se ha demostrado una clara diferenciación muscular lisa por microscopia electrónica e inmunohistoquímica.

Nosotros investigamos el posible origen neural de esta neoplasia utilizando marcadores de tipo S-100 y Leu-7. Observamos negatividad en todos los casos con Leu 7 y positividad en 7 casos (35%) para la proteína S-100. Sin embargo teniendo en cuenta la amplia gama de neoplasias actualmente reportadas positivas para S-100 en la literatura (54), hoy por hoy, el solo hallazgo en ausencia de positividad de otros marcadores de tipo neural y de estudios ultraestructurales, no permiten establecer el valor real de esta positividad, la cual posiblemente (es inespecífica.

Además no hemos encontrado otras series de carcinoma anaplásico de tiroides en la literatura investigados con estos 2 últimos marcadores lo cual no permite establecer el verdadero valor de esta reactividad.

En conclusión nuestro estudio inmunohistoquímico demuestra que si bien un número importante de carcinomas anaplásicos dan muestras inequívocas de diferenciación epitelial, existe además igualmente un porcentaje alto de estas

neoplasias completamente negativas para los diferentes marcadores epiteliales y mesenquimales, por lo cual pensamos, al igual que algunos otros autores (14, 33,55) que son necesarios estudios futuros con nuevos marcadores y estudios de ultraestructura entre otros, para aclarar la histogenesis de este interesante grupo de neoplasias.

V. RESUMEN

En Colombia, país de bocio endémico, ha habido una disminución importante del carcinoma anaplásico de tiroides.

En el presente trabajo se analizaron 85 casos de carcinoma anaplásico, desde el punto de vista clinicopatológico e inmunohistoquímico, diagnosticados durante un período de 20 años, en el Instituto Nacional de Cancerología, en Bogotá, Colombia.

Se observó predominio del sexo femenino con una relación mujer-hombre de 1,65:1; el 80% de los pacientes se encontró entre la 6ª y 9ª década de la vida, con una edad media de 58,1 años y un rango de 19 años a 87 años. La mayoría de pacientes consultaron principalmente por crecimiento rápido de masa tiroidea pre-existente. Hubo asociación clínica con bocio en el 61% de los casos, y en 33% se demostró histológicamente, predominio claramente el tipo adenomatoso, siendo de destacar el gran promedio de duración de estos bocios, que oscila entre 1 a 50 años con un promedio de 21,2 años.

Un tercio de los casos se asociaron a neoplasias tiroideas

primarias, con un neto predominio de asociación, con (el Carcinoma Folicular (79%).

El pronóstico para esta neoplasia es ominoso, con una sobrevida promedio de 3,8 meses.

El estudio histopatológico mostró un predominio de variante fusocelular, observándose casos con patrón fibrohistiocitario y hemangiopericitico.

El análisis inmunohistoquímico, mostró positividad en 8 casos con queratina, apoyando el origen epitelial de esta neoplasia; 3 de estos coexpresaron con vimentina. Ninguno de los casos fué positivo para tiroglobulina. Igualmente no se observó un origen en células C en esta serie, al demostrar negatividad en todos los casos con calcitonina y cromogranina.

La negatividad de los marcadores vasculares practicados, factor VIII y Ulex, favorecen la idea que aquellas neoplasias semejando angiosarcomas en nuestro medio corresponden a carcinoma anaplásico anglomatoide y no a verdaderos angiosarcomas. Se destaca la positividad en 2 casos de patrón fusocelular con actina muscular común, la cual apoya la naturaleza en músculo liso, en estos casos.

Finalmente consideramos que si bien se ha observado una notoria disminución de las formas agresivas de carcinomas tiroideos, principalmente carcinoma anaplásico en nuestro medio, asociado a la profilaxis con yodo, no menos importante es el diagnóstico y tratamiento precoz de los nódulos tiroideos, en especial de los bocios nodulares de larga data, principalmente su forma adenomatosa, pues consideramos que estas lesiones juegan un papel importante en la génesis del carcinoma anaplásico de la glándula tiroides.

VI. BIBLIOGRAFIA

CUELLO C, CORREA P AND EISENBERG H. Geographic Pathology of thyroid carcinoma. Cancer 23: 230-239. 1969.

KELLY, F.C y SNEDDEN W.W. Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico. En el bocio endémico. Organización Mundial de la Salud. Serie de Monografías No.44. Ginebra. 1961.

GAITAN, E. et al. Endemic Goiter in the Cauca Valley: I. Results and Limitations of twelve years of iodine prophylaxis. J. Clin. Endocr. 28: 1730, 1968.

Boletín Estadístico. Tumores Malignos. Instituto Nacional de Cancerología. Departamento de estadística. 1986-1990.

CORTAZAR, G. J. Cáncer de la glándula tiroides. La tiroidología en Colombia. Sociedad Colombiana de endocrinología. 1979.

CUELLO, C., LICHTENBERGER, E., RESTREPO, C. MARTIN, F.,
GUZMAN JM y CORREA, P. Estudio comparativo del carcinoma
de tiroides en Colombia. 1969.

HEDINGER, C.E. Sarcomas of the thyroid gland, thyroid
cancer. Edited by CE Hedinger. Heidd berg, Springer-
Verlag. 47-52, 1969.

RICCABONA, G., LADURNER, D. AND STEINER E. Changes in
thyroid surgery During iodine prophylaxis of Endemic
Gorter. World Journal of Surgery. 7, 195-200, 1983.

KRUSEMAN, ACN, et al. Medullary differentiation of
Anaplastic thyroid carcinoma. Am.J. Clin Pathol. 1982;
77;541.

KAKUDO K., et al. Medullary carcinoma of the thyroid.
Arch. Pathol. lab Med. 1978. 102-445.

EGLOFF E. The hemangi endothelioma of the thyroid.
Virchows Arch. [Pathol. Anat]. 400: 119, 1983.

RUCHTI, C., GERBER, HA. AND SCHAFFNER T. Factor VIII.
related antigen in malignant Hemangio endothelioma of the
thyroid: Additional evidence for the endothelial origin of
this tumor. Am J Clin pathol 82: 474-480, 1984.

MEISSNER WA, WARREN S. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, Series 2, Fasc 4, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology. 1969.

CARCANGIU. ML, STEEPER. T, ZAMPI G., ROSAI J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases Am J. Clin Pathol. 83: 135, 1985.

EUSEBI,V., CARCANGIU, ML., DINA, R., ROSAI. JUAN. keratin - Positive epithelioid Angiosarcoma of thyroid. the American Journal of surgical Pathology 14(8). 737-747, 1990.

GAFFE Y.M.J., et al. Anaplastic Thyroid carcinoma with Osteoclast - lik Giant cells. The American Journal of surgical pathology 15 (2): 160 - 168, 1991.

ESMAILI, J. H., HAFEZ GR AND WARNER T. Anaplastic carcinoma of the thyroid with osteoclast - like grant cells. Cancer 52: 2122 - 2128, 1983.

BURT, AD., KERR, DJ., Brown, IL., Boyle P. Lymphoid and epithelial markers in small cell anaplastic thyroid tumours. J clin pathol 38: 893 - 896, 1985.

RAYFIELD EJ, Nishiyama RH, Sisson JC. Small cell tumors of the thyroid. A clinico pathologic study. Cancer 28: 1023 - 1030, 1971.

CARGANGIU, ML., ZAMPI, G. ROSAI, J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. Am J surg Pathol 8: 655 - 668, 1984.

STERNBERG, L.A. Immunocytochemistry. 2nd ed., wiley and sons, New York, N Y, 1979.

FRANTZ V.K, YANNOPOULOS K. Carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 216 cases with a ten - year followup . Advances in thyroid research 9: 377 -384, 1961.

HAZART J.B. Nomenclature of thyroid tumors, thyroid neoplasia. Edited by S young, DR Inman. London, Academic Press. 3-21, 1968.

HUTTER, RVP, TOLLEFSON HR, DECOSSE JJ, FOOTTE FW, FRAZELL EL. Spindle and giant cell metaplasia in papillary carcinomata of the thyroid. Am J surg 110: 660 - 668, 1965.

WOOLNER LB. Thyroid carcinoma. Pathologic classification with data on prognosis, Semin nucl med. 1:481 - 502, 1971.

HEITZ F, MOSER H, STAUB J-J. A Study of 573 thyroid tumors and 161. Autopsy cases observed over a thirty year period. Cancer 16: 2329 - 2337, 1976.

FRANSSILA K. Value of histologic classification of thyroid cancer. Acta pathol microbiol scand suppl. 225: 5-76, 1971.

HOFSTADTER F. Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after the introduction of rodineprophylaxis, Virchows Arch (Pathol anat) 385: 263 - 270, 1980.

KYRIAKIDES G, SOSIN H. Anaplastic carcinoma of the thyroid. Ann Surg. 179: 295 - 299. 1974.

NISHIYAMA. RH, DUNN EL, THOMPSON NW. Anaplastic Spindle cell and giant tumors of the thyroid gland. Cancer 30: 113 -127, 1972.

WOOLNER LB, BEACHRS OH, BLACK EM, MC CANAHEY WM, KEATING FR. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. Am J Surg. 102: 354 - 387, 1961.

ALDINGER, KA., et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer 41: 2267 - 2275, 1978.

LIVOLSI, V.A., BOOKS, J.J., ARENDASCH - DURAND, B.
Anaplastic thyroid tumors. Immunohistology. Am J clin
pathol. 87: 434 - 442, 1987.

ALBORES - SAAVEDRA J, ALCATARA- VAZQUEZ A, DEL LA GARZA T,
et al: carcinoma anaplásico de células fusiformes y
gigantes del tiroides: estudio de 63 casos, prensa med mex
37: 421 - 426, 1972.

RAFLA S. Anaplastic Tumors of the thyroid. Cancer 23: 668 -
677, 1969.

HURLIMANN J., GARDIOL D., and SCAZZIGA B. Immunohistology
of anaplastic thyroid carcinoma. A study of 43 cases.
Hidtopathology 11: 567 - 580, 1987.

KIM JH, LEEPER RD. Treatment of anaplastic giant and spindle
cell carcinoma of the thyroid gland with combination
adriamycin and radiation therapy. A new approach, Cancer
52: 954 - 957, 1983.

CASTERLINE PF., JACQUES D.A BLOM H, WARTOFSKY L. Anaplastic
giant and spindle - cell carcinoma of the thyroid A
different therapeutic approach. Cancer 45: 1689 - 1692,
1980.

SAKAMUTO, A, KASAI, N AND SUGANO H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Cancer 52: 1849 - 1983.

MILLS, S.E., STALLINGS R.G. AND AUSTIN MB. Angiomatoid carcinoma of the thyroid gland. A.M J clin pathol 86: 676 - 678, 1986.

SILVERBERG, SG, and DeGIOGI LS. Osteoclastoma like giant cell tumor of the thyroid. Cancer 31: 621- 625, 1973.

NISHIYAMA, R.H., DUNN, EL. AND THOMPSON NW. Anaplastic spindle - cell and giant- cell tumors of the thyroid gland. Cancer 30: 113 - 127, 1972.

WYCHULIS AR, BEAHR OH, WOOLNER LB, Papillary carcinoma with associated anaplastic carcinoma in the thyroid gland. Surg Gynecol obstet 120: 28 -34, 1965.

RUSEELL, W. O., IBAREZ, M.L., CLARK, R.L., AND WHITE, E.C. thyroid carcinoma classification, intraglandular dissemination, and clinical pathological study based upon whole organsections of 80 glands. Cancer 16: 1425 - 1460, 1963.

FISHER ER, GREGORIO R, SHOEMARKER RR, HORVAT B, HUBAY C.
the derivation of 50 - called "giant - cell" and "spindle
- cell undifferentiated thyroidal neoplasma. Am J clin
pathol 61: 680 - 689, 1974.

HARADA T, ITOK, SHIMADOKA K, HOSADA V, YAKUMARU K. Fatal
Thyroid carcinoma, anaplastic transformation of
adenocarcinoma, cancer 39: 2588 - 2596. 1977.

JOHNSON TL, LLOYD RV, THOMSON NW, BEIRWALTES WH, SISSON
J.C. Prognostic implications of the tall
variant of papillary thyroid carcinoma. An J Surg pathol
12: 22 - 27, 1988.

KAWAOKI A, OKANOT, NEMOTO N, SHIRNA Y, SHIKATA T.
simultaneous detection of thyroglobulin (Tg) thyroxine (T4)
and triiodo thyronine (T3) in nontoxic thyroid tumors by
the immunoperoxidase method. Am J pathol 108: 39 - 49,
1982.

ALBORES - SAAVEDRA. J., NADJI, MEHERDAD, CIVANTOS, F. AND
MORALES AR. Thyroglobulin in carcinoma of the thyroid. Hum
pathol in carcinoma of the thyroid. Hum pathol 14: 62 - 66,
1983.

MIETTINEN M, FRANSSILIA K, KEHTO VP, PAASIVUOR, VIRTANEN.
Expression of intermediate filament proteins
in thyroid gland and thyroid tumors. Lab invest 50: 262 -
270, 1985.

LIVOLSI, V.A., Surgical pathology of the thyroid. Major
problems in pathology. W.B. Saunders company. chapter 11,
vol 22, 1990.

TRUONG L.D. RANGDAENG., S CABLE. P. RO, JY., HAWKING, H AND
FONT, R. The diagnostic Utility of desmin. Am J clin pathol
93: 305 - 314, 1990.

KAWAHARA, E., NAKANISHI, I., et al LEIOMYOSARCOMA of the
thyroid gland. Cancer 62: 2558 - 2563, 1988.

NADJI M., MORALES AR. Immunoperoxidase techniques.
American society of
clinicalpathologistspress.Charter 16. 1986.

SHEVERD, J., et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Cancer
62: 319 - 325, 1988.

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES 85 CASOS 1971 -1990

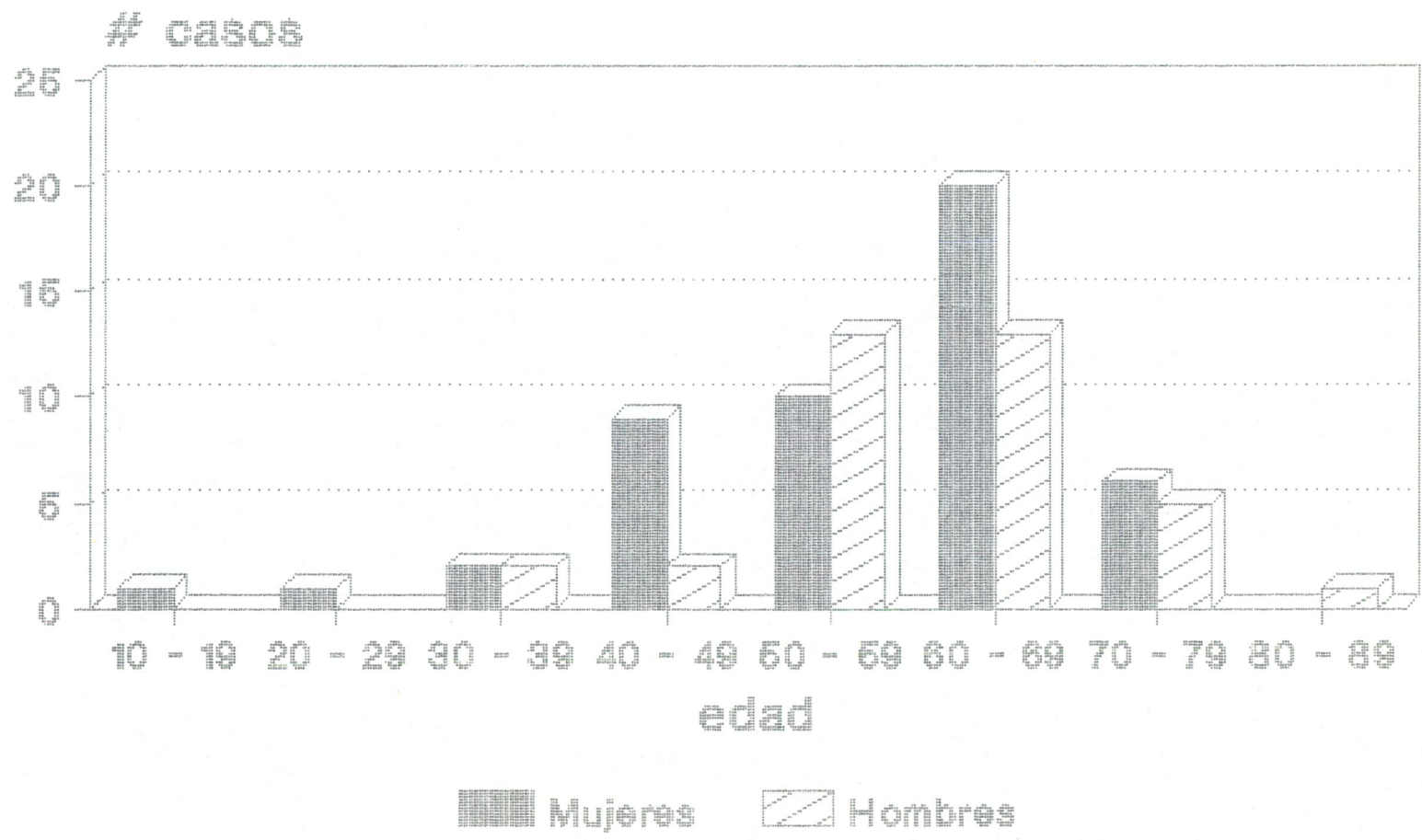


TABLA 1.

CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
85 CASOS 1971-1990
SIGNOS Y SINTOMAS

HALLAZGO	No.	%
MASA	77	90.5
DISNEA	64	75
DISFONIA	46	54
DISFAGIA	18	21
PERDIDA DE PESO	11	13
ASTENIA	5	6
OTROS	1	1.2

TABLA 2.
CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
85 CASOS 1971-1990
TRATAMIENTO

	PACIENTE	%
RADIOTERAPIA	57	67.06
CIRUGIA	27	31.76
ASOCIADO (Qx + R _T)	19	22.35
OTROS (QMT)	1	1.17

TABLA 3A.
 CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
 85 CASOS 1971-1990
 PATRONES HISTOLOGICOS

	CASOS	%
- FUSOCELULAR	46	50
- CEL. GIGANTE	16	18.5
- MIXTO	17	20
- OTROS	17	20
. VARIANTE ANGIOMATOIDE	2	3.85
. V. TIPO HISTIOCITOMA FIBROSO PLEOMORFO	2	3.85
. V. CEL. GIGANTE OSTEOCLASTICA	2	3.85

TABLA 3.
 CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
 85 CASOS 1971-1990
 BOCIO ASOCIADO

	PACIENTE	%
- CLINICO	50	61
: 21.2a (1a-50a)	\bar{x}	
- HISTOLOGICO	28	33
ADENOMATOSO	22	78.5
COLOIDE NODULAR	5	18
BOCIO HIPERPLASICO	1	3.5

TABLA 4.
 CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
 85 CASOS 1971-1990

		%
NEOPLASIAS ASOCIADAS	29	34
- CA FOLICULAR	23	79
- CA PAPILAR	3	10
- CA MEDULAR	1	3.5
- CA HURTHLE	1	3.5
- CA CEL. CLARA.	1	3.5

TABLA Nº 5

CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS

CASOS	KERAT	CEA	EMA	CROM	CALC	TIROGL
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	++D	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	+F	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	+F	-	-	-	-	-
14	++D	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	+F	-	-	-	-	-
17	++D	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	+++F	-	-	-	-	-
20	+++D	-	-	-	-	-

D: Difuso
 KERAT: Queratina
 CEA: Antigeno Carcino-embrionario
 F: Focal
 EMA: Antigeno epitelial de membrana
 CALC: Calcitonina
 CROM: Cromogranina
 Tg: Tiroglobina

TABLA Nº 6

CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS

CASO Nº	S-100	VIM	DESM	ACM	VLEX	F VIII	LEU 7
1	++D	++D	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	+F	-	-	-	-	-	-
4	++D	-	-	-	-	-	-
5	++F	++F	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	++D	-	-	-	-	-
8	-	+D	-	++D	-	-	-
9	++D	+D	-	++D	-	-	-
10	-	+D	-	-	-	-	-
11	-	+D	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-
15	-	+F	-	-	-	-	-
16	-	+D	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-
19	++D	-	-	-	-	-	-
20	+D	++D	-	-	++D	-	-

D: Difuso
 F: Focal
 VIM: Vimentina
 DESM: Desmina
 ACM: Actina Común Muscular

TABLA 7.
 CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES
 RESUMEN - HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS

MARCADOR	No. CASOS	%
QUERATINA	8	40
VIMENTINA	10	50
S - 100	7	35
A. C. M.	2	10
ULEX	1	5

Instituto Nacional de Cancerología



INC002467