

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

La quimioterapia en el tratamiento del cáncer tiroideo. A propósito de algunas observaciones

Dr. Noel Enrique Cordiés Justin, Dra. Martha Puig Mora, Dra. Sonia López Batista,
Dra. Silvina Cordiés Jackson, Dr. Joel Martínez González

Cordiés Justin, N. E. y otros: *La quimioterapia en el tratamiento del cáncer tiroideo. A propósito de algunas observaciones.*

Se expresa que la quimioterapia antineoplásica ha sido poco empleada en el control de los tumores malignos en nuestro país en los tumores tiroideos. No ocurre así en el campo internacional, donde últimamente se valora su utilidad en los carcinomas indiferenciados de esta glándula asociada con la cirugía con fines curativos, al observarse resultados alentadores. Se expone en este trabajo el resultado de algunas observaciones realizadas en nuestro Instituto con esta terapéutica y se recogen los adelantos de la literatura médica mundial al respecto.

INTRODUCCION

Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento del cáncer tiroideo con drogas citotóxicas era considerado de muy poca o ninguna utilidad, se empleaba casi siempre en casos avanzados, según informa Alfonsoa pesar de que se encontraban efectos satisfactorios con algunos quimioterápicos como el mithramicin y la ciclofosfamida.

Los conocimientos actuales sobre el comportamiento de los distintos tipos histológicos de tumores malignos del tiroides, el advenimiento de nuevas drogas y el empleo de tratamientos multidisciplinarios con fines curativos y no paliativos, han contribuido para mejorar el pronóstico y la supervivencia de algunas de estas neoplasias sobre las de tipos indiferenciadas, antes fatales.

La presente comunicación tiene como finalidad exponer el resultado de algunas observaciones en nuestro trabajo, relacionada con el uso de la quimioterapia en el cáncer tiroideo y actualizar mediante la revisión de la literatura nacional e internacional los avances más recientes en esta materia.

* Especialista de I Grado en Oncología.

** Especialista de I Grado en Oftalmología.

*** Especialista de I Grado en Medicina Interna.

****Residente en Oncología.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo, inscritos en el INOR, desde 1951 hasta 1977, con lo que constituimos la serie de nuestro estudio.

El método utilizado fue la revisión retrospectiva del expediente clínico. Se tuvo en cuenta el tipo histológico, medicamentos empleados, la respuesta al tratamiento y la intención de éste al momento de su aplicación, siempre que fue posible.

Se consideraron como buenas respuestas la regresión total de los síntomas objetivos y subjetivos; regulares, la regresión parcial y la mejoría de la sintomatología o ambas y mala, cuando no hubo respuesta o se evidenció el progreso de la enfermedad.

La intención del tratamiento fue considerada curativa, si se aplicó de forma programada antes, durante y/o después del tratamiento quirúrgico o por radiaciones, en pacientes sin evidencia de enfermedad extensa o metastásica, sobre todo en el tipo indiferenciado, cualquiera que fuese su variedad y paliativo, si se utilizó en casos avanzados (enfermedad extensa con compromiso de órganos vitales, presencia de recidivas o metástasis), ya fuese como terapéutica única o complementaria.

RESULTADOS

Nuestra serie constó de 22 pacientes que presentaba: 9 carcinomas papilares, 12 adenocarcinomas foliculares y 1 carcinoma indiferenciado. La intención del tratamiento en todos los pacientes fue paliativa.

Las drogas utilizadas incluyeron una gama representativa de los agentes conocidos: alquilantes, antimetabólicos, antibióticos, derivados de plantas, etcétera, aplicadas en esquemas de monoterapia y poliquimioterapia, pero la monoterapia fue predominante.

Entre los medicamentos usados se destacan el endoxan (EDX), metho- trexate (MTX), 5 fluoruracilo (5-FU), vincristina (VCR), vinblastina (VLB), bleomacin (BLEO), adriamycin (ADR) y TS 160.

Empleamos la quimioterapia en 9 casos de carcinoma papilar, todos con lesiones metastásicas a los cuales se les realizó, en 5 ocasiones tiroidectomía total y en 4 tiroidectomía parcial, en estos últimos se utilizó como tratamiento complementario paliativo sin resultado alguno.

Los 13 casos restantes fueron 12 adenocarcinomas foliculares y 1 carcinoma indiferenciado con lesión avanzada, en los cuales tampoco se obtuvo beneficio alguno y donde el número de tiroidectomías totales fue de 8 y 5 tiroidectomías parciales.

En general, los resultados fueron desalentadores, pues no se obtuvo respuesta en ningún paciente excepto en el caso que presentamos y que motiva este trabajo.

Presentación de caso

Paciente de 57 años, del sexo femenino, de la raza blanca, con HC 162367, inscrita en nuestro centro, remitida del Hospital Provincial de Santa Clara, con antecedente de padecer bocio de menos de un año de evolución, motivo por el cual fue operada en aquel centro 2 meses antes, de un nódulo tibio en el polo inferior del lóbulo derecho, al realizarle una tiroidectomía total por un adenocarcinoma folicular.

Días antes de remitirse a nuestro Instituto se le realizó traqueostomía de urgencia al presentar un episodio disnéico.

En el examen físico, realizado en el INOR, se encontró cicatriz operatoria reciente, bajo en corbata de Kocher, en la región cervical anterior, aumento de volumen pretraqueal supraesternal de 4x6 cm, de consistencia dura, fijo en los planos profundos, situados por encima del orificio del traqueostoma, adenopatías de la cadena espinal accesoria, de consistencia dura, móviles, y disnea. No se realizó estudio gammagráfico posoperatorio.

En el examen de rayos X de tórax se encuentra un ensanchamiento del mediastino, por lo que se interpreta el cuadro clínico global como una recidiva local con extensión tumoral hacia el mediastino.

El 1 de marzo de 1972 comienza el tratamiento por radiaciones paliativo sobre la región tiroidea, con un campo ancho. Evolutivamente se observa una reducción progresiva del tumor. Con posterioridad la paciente recibe una dosis de 3 000 rads y se informa que la tumoración casi ha desaparecido, pero han aparecido metástasis en ambas cadenas yugulares, las cuales reciben radiaciones en una dosis de 4 000 rads.

Se observan adenopatías axilares izquierdas, las yugulares mostraban poca variación con el tratamiento citostático.

El examen físico, en este momento, muestra un tumor residual en el cuello, adenopatías yugulares y axilares izquierdas, sin otras alteraciones en el organismo.

El gammagrama óseo y las pruebas funcionales hepáticas fueron negativas, así como el chequeo hemático normal. En esta fase no se indicó el estudio gammagráfico del tiroides, pues el examen clínico se consideró suficiente.

El tratamiento comienza con bleomycin 15 mg por vía endovenosa, diluido en 20 ml de suero fisiológico, 2 veces por semana. La paciente presentó, durante las primeras dosis, reacciones colaterales dadas por sensación de fiebre, cefaleas, dolores en las pequeñas articulaciones, parestesias, vómitos, somnolencia y astenia.

Hasta el 2 de mayo de 1972 se le habían administrado 4 dosis de bleomycin, se observó una disminución subjetiva de los ganglios axilares, aunque clínicamente en el lado izquierdo se observó una adenopatia de 5 cm de diámetro, redondeada, de consistencia dura y no dolorosa y en la derecha una adenopatía de 4 cm con iguales caracteres.

Durante la séptima dosis de citostático se informó una disminución objetiva de las adenopatías axilares y yugulares. La paciente respira bien con la cánula ocluida, por lo que se le retira.

Con 9 dosis, recibidas, aparecen lesiones pigmentadas del cuello, de las manos e hiperqueratosis de esta última región.

El 22 de mayo de 1972, la paciente tiene una acumulación de 120 mg del medicamento y se le realiza un examen de rayos X de tórax para valorar el mediastino y los pulmones, al observarse que no existen alteraciones pleuropulmonares en contraste con la radiografía realizada a su ingreso, donde existía un ensanchamiento del mediastino superior y anterior que se extendía hacia el cuello.

El 13 de junio de 1972, debido a la persistencia y empeoramiento de las reacciones secundarias al bleomycin, se disminuye la dosis total a 195 mg. El examen físico demuestra la desaparición total de las adenopatías cervicales y una franca disminución de las axilares. El gammagrama tiroideo fue negativo.

El tratamiento resulta efectivo y se da de alta a la paciente con un resumen de historia clínica para continuar su atención en otro Centro.

La paciente se mantuvo asintomática, abandona todo tratamiento y asistencia médica durante 8 años, hasta que en 1980 comienza con anorexia, astenia, pérdida de peso, tos, expectoración y fiebre ocasional, motivo por el cual asiste a consulta en el hospital Benéfico Jurídico, donde le descubren un nódulo pulmonar, pero como refirió un antecedente de tuberculosis pulmonar de 32 años atrás, comienza a ser Investigada para descartar la reactivación de esta enfermedad.

Durante ese período, se aprecia radiológicamente el crecimiento rápido de la sombra pulmonar, por lo que se decide su ingreso e intervención quirúrgica. El resto de su examen físico fue negativo.

De las investigaciones realizadas, además de un nódulo pulmonar parahiliar izquierdo en el examen de rayos X de tórax se constata en las pruebas funcionales respiratorias un componente obstructivo que mejora con aerosol y broncodilatadores.

La broncografía izquierda muestra un *stop* en una rama del segmento anterior del lóbulo superior izquierdo.

Se le realizó una toracotomía izquierda, donde el cirujano con el resultado de la biopsia por congelación, no pudo determinar signos de malignidad de la pieza quirúrgica, no obstante por las características macroscópicas y por presentar bulas de enfisema, así como por el antecedente de crecimiento rápido del tumor se le practica una lobectomía izquierda. El diagnóstico histológico por parafina confirma la presencia de un microcarcinoma broncogénico donde predominan las células fusiformes (*oat cell carcinoma*), así como bulas de fibroenfisema y antracosis de los ganglios linfáticos hiliares.

La paciente evoluciona satisfactoriamente desde el punto de vista pulmonar pero presenta trastornos digestivos, por lo que se indica tratamiento antiácido y antiespasmódico, así como un síndrome anémico moderado sin evidencia de sangramiento, pero que obligan a transfundirla comprobándose en el estudio radiológico de estómago y duodeno, un nicho ulceroso de la cara posterior y curvatura menor gástrica. Es dada de alta 13 días después sin presentar síntomas, siendo vista por última vez en este centro 4 meses después de su operación (6 de marzo de 1981) controlada desde el punto de vista clínico y radiológico.

Un mes más tarde, fue ingresada en el hospital Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán" con antecedente de mareos e imposibilidad para caminar de una semana de evolución, así como "adormecimiento" del hemicuerpo derecho de un día de evolución.

En el examen físico se comprueba hemiparesia derecha, con desviación de la comisura labial a la izquierda e impotencia. Se le realiza una punción lumbar catalogada como normal y un estudio citológico del líquido cefalorraquídeo, donde no se evidencia células neoplásicas. El electrocardiograma fue negativo, y el examen de rayos X de tórax sólo mostró una elevación del hemidiafragma izquierdo con una dilatación de la aorta.

No se refirió por los familiares el antecedente neoplásico de las operaciones tiroidea y pulmonar en su inicio, por lo que se interpreta que la paciente presenta un cuadro de accidente cerebro vascular trombótico.

Evolutivamente se reconstruye la historia adecuada y se obtiene información de las afecciones reales de la paciente.

La paciente evoluciona tórpidamente en un período donde aparenta recuperarse, pero su cuadro hemipléjico se mantiene a pesar de todas las medidas y finalmente presenta un cuadro de dolor y distensión abdominal, vómitos, astenia, disminución global del murmullo vesicular, crepitantes bilaterales bibasales y posterior pérdida de la conciencia, falleciendo el 6 de mayo de 1981.

El estudio necrópsico demostró que la paciente presentaba un carcinoma indiferenciado a células poligonales del pulmón izquierdo, con metástasis en el riñón, pericardio parietal y cerebro con una bronconeumonía bilateral que constituyen la causa directa de la muerte. El resto de la autopsia confirma una dilatación cardíaca global con predominio de cavidades derechas, un hígado de estasis crónico con esteatosis moderada, una nefrosclerosis arterial benigna, un leiomioma uterino y una ateromatosis moderada de la aorta. No hubo evidencia de que existiera actividad tumoral por parte del tiroides.

COMENTARIOS

*Alfonso*² señala que el tratamiento ideal del cáncer tiroideo lo constituye la tiroidectomía total con linfadenectomía, en presencia de ganglios palpables o detectados durante el acto quirúrgico, al completarse el mismo, con la administración de yodo ¹³¹ y hormona tiroidea con la dosis necesaria para los casos indicados. Las radiaciones externas se deben emplear en los tumores anaplásicos o en aquellos tumores diferenciados, hormonoresistentes y/o sus metástasis con pocas posibilidades de control.

Sobre la quimioterapia no hormonal expresa: "No existe una droga eficaz en el tratamiento de esta neoplasia pero además, la experiencia de este tipo de tratamiento

es poca, debiéndose considerar en todos los resultados, que habitualmente, éste es un tumor de muy lenta evolución, lo que hace difícil la evaluación de la quimioterapia”.

Hasta 1970, la quimioterapia con agentes alquilantes y antimetabólicos produjo pocas respuestas objetivas (menos del 10 % de los casos) en el tratamiento de los tumores malignos del tiroides y algunos autores informan la quimioresistencia de estas neoplasias. Recientemente *GottUisb*,^{3,4} *Chimenes*,⁵ *Florentino*,⁶ *Jereb*⁷ han señalado la utilidad de ciertas drogas en el tratamiento multidisciplinario de las mismas, sobre todo con adriamycin y otros agentes con los cuales se obtienen control y curaciones.

En el presente, al adriamycin y al bleomycin que eran consideradas las drogas más efectivas en estos tumores, se le ha sumado el cis-platinum reportándose respuestas terapéuticas con su uso de hasta 50 %. La tasa objetiva de respuesta, con el adriamycin se estima en el 30 %, que se observa en todos los grupos histológicos la misma respuesta.

Las lesiones metastásicas en todos los sitios muestran respuestas terapéuticas en el rango de 26 a 36 % con las excepciones de las metástasis hepáticas que implican un pobre pronóstico.

Los tumores anaplásicos continúan con una supervivencia más corta que los diferenciados. Más del 95 % de los casos de nuestro estudio recibieron tratamiento monoterápicos, casi siempre después del fracaso de otras terapéuticas y cuando los pacientes eran considerados irrecatables por ningún medio, de ahí, los resultados obtenidos, que deben mejorarse en el futuro si se realiza una buena evaluación y selección terapéutica de los pacientes que requieren este tratamiento.

En el caso que presentamos debemos señalar que no se realizó estudio gammagráfico ni biopsia de los ganglios cervicales ni axilares al inicio del tratamiento por radiaciones ni quimioterápico, lo que restó posibilidades de demostrar la presencia de tejido tiroideo en las áreas donde se sospecha la presencia tumoral, y la regresión de ésta coincide con la suspensión del tratamiento por radiaciones, por lo que los efectos sinérgicos de una y otra técnica terapéutica no pueden independizarse, y a nuestro juicio éste influyó en el resultado final.

Es conocido desde hace mucho tiempo, el hecho de que la sensibilidad de un tumor al aplicarle la radioterapia, una droga u otro tipo de tratamiento, a los cuales habitualmente no responden, puede modificarse en sentido beneficioso cuando se emplean de manera combinada.

En los últimos meses, fuera de esta revisión, tuvimos la oportunidad de estudiar el caso de un joven que presentaba un carcinoma indiferenciado con metástasis generalizada, derrame pleural y muy mal estado general, donde se utilizó como único tratamiento la quimioterapia con ciclofosfamida y vincristina. El paciente tuvo, en el transcurso de la terapéutica, una mejoría objetiva y subjetiva de su estado general con una disminución del derrame pleural, pero falleció días después debido a otras complicaciones en el curso de su enfermedad avanzada.

*Beretta*⁸ expresa que la quimioterapia tiene aplicaciones específicas como son:

1. Cáncer avanzado del tiroides de cualquier subtipo histológico, donde al menos 3 drogas: bleomycin, cisplatinum y especialmente adriamycin parecen tener actividad.
2. Se debe estudiar si la poliquimioterapia es superior a la monoterapia, debiendo la primera contener dosis totales de los agentes activos como cuando se usan solas, siendo combinaciones posibles: adriamycin-vincristina, adriamycin-bleomycin, adriamycin-cisplatinum con o sin bleomycin.
3. Los pacientes considerados con alto riesgo (específicamente los indiferenciados) después de la cirugía, la radioterapia, etcétera, deben ser tratados, en la actualidad, con la quimioterapia a nuestro alcance.

Sobre la base de estos principios, en su estudio, obtuvo respuestas objetivas de más de 6 meses de duración y supervivencias similares para los tumores diferenciados e indiferenciados, al considerar que en las indicaciones actuales para el tratamiento quimioterápico no deben olvidarse los carcinomas indiferenciados que se presentan como tumores inoperables, que no responden a las radiaciones frecuentemente y la presencia de diseminación metastásica de tumores de histología diferenciada que se vuelven resistentes al I¹³¹. Ambas situaciones clínicas conllevan un pobre pronóstico y más del 50 % de los pacientes, en esas condiciones hasta hoy, morían dentro del año.

*Spanos*⁹ informa el caso de un hombre de 24 años con un carcinoma tiroideo de células gigantes inoperable, que experimentó una regresión de tamaño siguiente a la poliquimioterapia con bleomycin, adriamicina y cisplatinum después de 2 ciclos, lo que permitió la operación del paciente. Dos años y medio más tarde desarrolló metástasis pulmonares que respondieron al cisplatinum y al adriamycin, logrando la remisión por segunda ocasión.

CONCLUSIONES

Nuestros conocimientos actuales basados en algunas observaciones y la revisión de la experiencia de centros de alta calificación científica, nos permite afirmar que:

1. La quimioterapia o la poliquimioterapia antineoplásica abren nuevas perspectivas para su aplicación en el tratamiento de los tumores tiroideos.
2. Se hace imprescindible un estudio más amplio y prolongado para comprobar sus posibilidades curativas, pero parece ser de utilidad si se usa como terapéutica inicial asociada a la cirugía o la radioterapia, sobre todo en carcinomas indiferenciados, elevando su supervivencia.
3. En los carcinomas diferenciados la quimioterapia será siempre un arma complementaria pues el tratamiento de elección: cirugía, I¹³¹ y/o tiroi-

des desecado puede curar las lesiones observadas a largo plazo, haciendo prescindir de ella.

4. En la enfermedad avanzada, independientemente de la histología, ayudan a mejorar la sintomatología e incluso el estado general y la supervivencia, pudiendo observarse la regresión de algunas lesiones.
5. Entre las drogas de mayor utilidad hasta el presente, se encuentran el cisplatino, adriamicina, bleomicina, vincristina, endoxan y 5 fluoruracilo.

RECOMENDACIONES

Nos parece oportuno expresar en estas líneas, que a pesar de los pocos casos que hemos estudiado y el resultado informado pero atendiendo a la evolución y a los informes de otros países, que sería conveniente durante la valoración clínica de los pacientes con cáncer tiroideo, pensar en el uso de la quimioterapia asociada en aquellos pacientes donde por el tipo histológico, o la extensión de la enfermedad, suponemos que la cirugía, el I^{131} o la radioterapia por sí sola no conllevarían a la curación o control del tumor, empleándola con criterio de curación. Desde el inicio no tardíamente con fines paliativos.

SUMMARY

Cordiés Justin, N. E. et al. *Chemotherapy in the treatment of thyroid cancer. Apropos of some observations.*

Antineoplastic chemotherapy for the control of malignant tumors has not been often used in our country in the treatment of thyroid tumors; not being so in the international field, where, recently, its usefulness in undifferentiated carcinomas of this gland, associated with surgery for curative purposes, is appraised, since encouraging results are observed. Results of some observations done at our Institute on this therapeutical treatment are exposed in this paper. Advances on this matter published in the world literature are gathered here.

RÉSUMÉ

Cordiés Justin, N. E. et al. *La chimiothérapie dans le traitement du cancer thyroïdien. A propos de certaines observations.*

La chimiothérapie antinéoplasique a été peu employée dans notre pays pour le contrôle des tumeurs malignes de la thyroïde. Or, au niveau international on évalue actuellement son utilité dans les carcinomes indifférenciés de cette glande associée à la chirurgie dans un but curatif, les résultats obtenus étant encourageants. Dans ce travail on expose les résultats de certaines observations réalisées à notre Institut avec cette thérapeutique, et on recueille les progrès faits dans ce domaine d'après la littérature mondiale.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alfonso Hernández, L:* La quimioterapia en el cáncer. La Habana, Instituto del Libro 1969.
2. *Alfonso Hernández, L:* La quimioterapia en las enfermedades malignas. La Habana, Ed. Científico-Técnica, 1976.
3. *Gottlieb, J. A.; C. S. HUI:* Chemotherapy of thyroid cancer with adriamicin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 290: 193-197, 1974

4. *Gottlieb. J. A.; C. S. HUI.* Chemotherapy of thyroid cáncer and evaluation of experience with 37 patients. *Cáncer* 30 (3): 848, 1972.
5. *Chimenes, H. et al.:* Undifferentiated cáncer of the thyroid, cure using adriamycin and surgery. *New Press Med* 4 (1): 34-44, 1976.
6. *Florentino. M. et al.:* Undifferentiated cáncer of the thyroid gland. Remission by adriamycine. *New Pres Med* 4 (40): 2884, 1975.
7. *Jereb, S.; P. Láwhagen:* Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid; a study of treatment and prognosis. *Cáncer* 35 (5): 1295, 1975.
8. *Beretta, G.:* Chemotherapy for thyroid cáncer abstract by interdisciplinary trends in surgery. X th Congress of the European Federation of the International College of Surgeons. Millan. June 26-29, 1977.
9. *Spanos, A. et al.:* Preoperative chemotherapy for giant cell carcinoma of the thyroid. *Cáncer* 50 (11): 2252-2256, 1982.

Recibido: 5 de octubre de 1984

Aprobado: 12 de diciembre de 1984.

Dr. *Noel E. Cordiés Justin*

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Calle 29 y E

Vedado

Municipio Plaza

Ciudad de La Habana

Cuba.