

SONIA REGINA ANGÉLICA GASPARONI WESLEY

CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE
estudo de 15 casos

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

SONIA REGINA ANGÉLICA GASPARONI WESLEY

CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE
estudo de 15 casos

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago
Orientador: Prof. Dra. Marisa Helena César Coral
Co-orientadora: Dra. Maria Heloísa Busi da Silva Canalli

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

Wesley, Sonia Regina Angélica Gasparoni.

Carcinoma medular de tireóide: estudo de 15 casos / Sonia Regina Angélica Gasparoni Wesley – Florianópolis, 2004.
40p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Tireóide 2. Câncer da tireóide 3. Carcinoma medular 4. Calcitonina. I. Carcinoma medular de tireóide: estudo de 15 casos.

*Dedico este trabalho à minha mãe e grande amiga,
Regina Sonia Gasparoni, pelo seu amor incondicional,
por ter ensinado o caminho da verdade e da
perseverança, minha eterna gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Wesley dos Santos, responsável por despertar meu interesse pela medicina, pelo incentivo constante.

Aos meus avós que, presentes ou ausentes, devem estar felizes por mim.

À minha orientadora, Prof. Dra. Marisa Helena César Coral e à minha co-orientadora, Dra. Maria Heloísa Busi Canalli, pela atenção, pela paciência e pelos conhecimentos transmitidos não só na elaboração deste trabalho, mas ao longo dos anos do curso.

À Dra. Mara Kowalski pela colaboração na coleta dos dados no ambulatório de Endocrinologia do HU-UFSC.

Ao Prof. Dr. Gilberto Teixeira e à Dra. Amely Pereira Silva Balthazar, por permitirem a coleta dos dados em seus consultórios particulares.

Ao Dr. José Caldeira Ferreira Bastos, por permitir a análise dos laudos anátomo-patológicos no Instituto de Diagnóstico Anátomo Patológico (IDAP).

À Prof. Dra. Daniella Serafim Couto Vieira e à Dra. Gabriela Di Giunta, pela disposição dispensada na revisão dos laudos no IDAP.

À Prof. Dra. Eliana Ternes Pereira pela gentileza na correção do Summary.

Ao Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas pelos ensinamentos prestados durante a análise estatística dos dados.

Ao meu namorado, Luís Antônio Rigo de Carvalho, pelo auxílio na organização do trabalho e pelos passos que demos juntos, compartilhando anseios e alegrias.

Às amigas Mônica Lazzarotto, Juliane Aline Paupitz, Luísa Guedes de Oliveira, Karine Furlanetto e Débora Cadore de Farias pela troca de informações durante a realização deste trabalho e pelos momentos de descontração em meio à correria do dia-dia, que tornaram a rotina da faculdade menos cansativa.

Aos Funcionários do serviço de arquivo médico (SAME) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, especialmente ao Sr. Edésio Barbosa e ao Sr. André Luiz Machado pelo auxílio na investigação dos prontuários.

Ao funcionário do IDAP, Heráclito Maia, pela atenção e disponibilidade constantes.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMO.....	vi
SUMMARY.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVO.....	05
3. MÉTODO.....	06
3.1 Casuística.....	06
3.2 Procedimentos.....	06
4. RESULTADOS.....	08
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
NORMAS ADOTADAS.....	35
APÊNDICE.....	36
Protocolo de pesquisa.....	37
ANEXO.....	39
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

CMT	Carcinoma Medular de Tireóide
NEM 2A	Neoplasia Endócrina Múltipla 2A
NEM 2B	Neoplasia Endócrina Múltipla 2B
CMTF	Carcinoma Medular de Tireóide Familiar
CEA	Antígeno carcinoembrionário
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
PBAAF	Punção-biópsia Aspirativa por Agulha Fina
SPP	Serviço de Prontuário de Pacientes
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
IDAP	Instituto de Diagnóstico Anátomo Patológico

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com carcinoma medular de tireóide (CMT) atendidos pelo Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago e consultórios particulares, em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1990 a março de 2004. **Método:** Realizou-se estudo retrospectivo e descritivo com análise dos prontuários de 15 pacientes. Foi aplicado teste do Qui-Quadrado para avaliar variáveis selecionadas. **Resultados:** Houve uma distribuição equitativa entre os sexos, 53% dos casos pertencentes ao sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi 48 anos. Nódulo tireoideano foi encontrado em 80% dos casos. A punção-biópsia por agulha fina não diagnosticou 4 casos, desses 2 tiveram como laudo carcinoma papilar e 2 bócio tireoideano. Os níveis pré-operatórios de calcitonina variaram de 217 a 9.897 pg/ml e do CEA de 9 a 315 ng/ml. Onze casos foram analisados pela imunohistoquímica com 100% de positividade à calcitonina. Dos 15 pacientes estudados, 73% apresentaram metástase linfonodal no momento do diagnóstico. A média do tamanho tumoral foi de 24mm. Não foram observadas mutações no proto-oncogene dos 6 casos analisados. Doença metastática após a primeira intervenção cirúrgica, detectada através do aumento da calcitonina, estava presente em 53,3% dos pacientes. Observamos que pacientes com níveis pré-operatórios mais elevados de calcitonina e CEA apresentaram maior tamanho tumoral e metástase ao diagnóstico. **Conclusão:** A imunohistoquímica para calcitonina confirma o diagnóstico de CMT. Os níveis pré-operatórios mais elevados de calcitonina e CEA apontam tumores maiores e presença de metástases ao diagnóstico.

SUMMARY

Background: The authors analyzed records of patients with medullary thyroid carcinoma assisted by the Endocrinology and Head Neck Surgery Service at the Hospital Universitário of the Universidade Federal de Santa Catarina and from private clinics, in Florianópolis, Santa Catarina, from January 1990 to March 2004. **Method:** A retrospective and descriptive study was carried out based on the analysis of the records of 15 patients. The Chi-square test was applied to evaluate selected variables. **Results:** The patient average age at diagnosis was 48 years. Thyroid nodule was observed in 80% of the patients. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) was not diagnosed in 4 cases; two of them were 2 papillary carcinoma and 2 had benign tumors. The calcitonin levels before operation ranged from 217 to 9.897 pg/ml and the CEA levels ranged from 9 to 315 ng/ml. Immunohistochemical was performed in 11 cases, being 100% positive to calcitonin. Most patients, 73% of the patients had lymph node metastasis at presentation. The average tumor size was 24 mm. RET proto-oncogene mutations were not observed in the 6 cases studied. Following primary surgical resection, 53,3% had recurrent disease with elevation of calcitonin levels. **Conclusion:** Positive calcitonin confirmed the CMT diagnosis by immunohistochemical analysis. Patients with high levels of preoperative calcitonin and CEA had higher tumor sizes and metastasis at diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide é a neoplasia maligna mais comum das glândulas endócrinas, apesar de ser um tumor raro, representando cerca de 0,6 e 1,6% de todos os carcinomas que acometem, respectivamente, os homens e as mulheres^{1,2}. O tumor maligno de tireóide é um dos cânceres que apresenta melhor taxa de cura, estatísticas de diversos centros indicam que 5 a 93% dos pacientes adultos tratados estão vivos cerca de 10 anos após o diagnóstico inicial^{1,3,4}.

A apresentação clínica do câncer de tireóide faz-se por meio da detecção de um nódulo da tireóide, presente à palpação da glândula em 4 a 7% da população adulta^{1,5-7}. Estudos ultrassonográficos sugerem que a prevalência de nódulos na tireóide em adultos chega a 60%, principalmente em mulheres, a partir da sexta década de vida^{1,5,6}. A grande maioria dos nódulos palpáveis é benigno, aproximadamente 5 a 10% são carcinomas⁵⁻⁷. Entretanto, a prevalência de carcinomas ocultos, com diâmetro inferior a 1,0 cm, é significativamente maior do que a das neoplasias clinicamente aparentes, atingindo 9,2 a 19% em estudos pós tireoidectomia¹.

O câncer de tireóide vem aumentando de frequência, em decorrência da melhor capacidade diagnóstica e maior exposição à radiação e a outros agentes ambientais cancerígenos, que atuam ativando a expressão de oncogenes ou inibindo a atividade de genes supressores de tumor^{1,6}.

O diagnóstico e a conduta no câncer da tireóide tem sido objeto de ampla controvérsia na literatura, apesar da publicação de protocolos diagnósticos e terapêuticos, o que se explica pela variedade de tipos, a diversidade do comportamento biológico dos tumores e a falta de estudos prospectivos em virtude do número pequeno de pacientes¹.

Os tumores malignos tireoidianos são classificados pela Organização Mundial da Saúde em diferenciados (papilífero e folicular), carcinoma medular, indiferenciados (anaplásico, pequenas células, células gigantes e carcinosarcoma) e outros (linfoma, sarcoma, carcinoma epidermóide, carcinoma mucoepitelial e tumor metastático)⁶.

O carcinoma medular de tireóide (CMT) corresponde a um tipo de tumor maligno não oriundo das células foliculares da tireóide, compreendendo a variedade carcinomatosa das

células C ou para-foliculares^{2,6,8}. Representa 5 a 10% de todos os tumores malignos tireoidianos, e devido à sua raridade, a epidemiologia do CMT é escassa⁸⁻¹⁰.

Hazard *et al* reconheceram o CMT como uma entidade clínico-patológica distinta em 1959². Previamente este tumor era descrito como uma variante do tipo anaplásico com estroma amilóide².

O carcinoma medular de tireóide ocorre de forma esporádica ou não hereditária em 75 a 90% dos pacientes, enquanto 10 a 25% fazem parte de doenças familiares transmitidas de modo autossômico dominante com alto grau de penetrância e variabilidade de expressão, podendo fazer parte de três síndromes clínicas distintas: neoplasia endócrina múltipla 2A (NEM 2A), neoplasia endócrina múltipla 2B (NEM 2B) e CMT familiar (CMTF)^{1,2,6,10,11}.

A forma familiar mais comum é a NEM 2A, representando mais de 90% dos casos^{2,11}. Nesta síndrome o CMT ocorre em 90 a 95% dos pacientes e está associado com feocromocitoma em 30 a 50% dos casos e com hiperparatireoidismo em 10 a 30% dos pacientes^{1,2,6,12}. Na NEM 2B, a qual corresponde a 5% dos casos, o CMT ocorre em 90% dos pacientes e está associado ao feocromocitoma em 45% dos casos, hábito marfanóide em 65% dos indivíduos e ganglioneuromatose múltipla em 100% dos pacientes^{1,2,6,12}. A síndrome CMTF é caracterizada pela ocorrência de CMT isolado, sem qualquer outra manifestação de NEM, em 4 ou mais indivíduos da mesma família^{1,2,6,12}.

O CMT na sua forma hereditária tem pico de incidência entre a 2ª ou 3ª década de vida, podendo ocorrer em crianças, e acomete igualmente ambos os sexos, em contraste com o CMT esporádico, que apresenta uma idade média de diagnóstico mais avançada (5ª e 6ª décadas de vida), com uma relação sexo feminino/masculino de 1,5:1,0^{2,10,11}.

A apresentação clínica do CMT é variável. Usualmente, o paciente apresenta uma ou mais nodulações cervicais, porém podem ocorrer queixas relacionadas à invasão local pelo tumor (disfagia, estridor, rouquidão, dispnéia) e/ou à síndrome paraneoplásica devida à secreção hormonal pelas células tumorais (rubor facial, diarreia, dor óssea, síndrome de Cushing)^{4,8,13}. Aproximadamente 70% dos CMT esporádicos são unilaterais e únicos e o CMT hereditário geralmente acomete os dois lobos da glândula tireóide^{10,12,14,15}. Muitas vezes, o CMT pode se apresentar apenas com metástases ganglionares cervicais, sem que haja nódulo tireoidiano palpável².

A calcitonina, o principal produto secretório das células C, é considerado o marcador bioquímico para diagnóstico e seguimento pós-operatório dos pacientes, apresentando correlação com a atividade tumoral do CMT¹⁶⁻¹⁸.

As células tumorais do CMT produzem outras substâncias: antígeno carcinoembrionário (CEA), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), peptídeo intestinal vasoativo, somatostatina, catecolaminas e melanina^{2,6,11,12,16}. O CEA é um marcador sensível, sendo positivo em 88 a 100% dos casos, mas não é específico de CMT¹².

A investigação diagnóstica é realizada pela punção-biópsia aspirativa por agulha fina (PBAAF), a qual evidencia células parafoliculares plasmocitóides com citoplasma caudal, agrupadas ou isoladas, amilóide, necrose, células inflamatórias e componentes “papilares”^{2,8,11,12}.

A ultrassonografia cervical, apesar de inespecífica para o diagnóstico etiológico do nódulo tireoidiano, pode auxiliar na detecção de metástases ganglionares não palpáveis^{1,2,5,6,8}. Microcalcificações, hipocogenicidade, margens irregulares e lesão invasiva são características ultrassonográficas suspeitas de malignidade^{1,2,5,6,8}.

A confirmação diagnóstica de CMT é realizada pelo exame anátomo-patológico da peça cirúrgica². Entretanto, o diagnóstico pode ser dificultado pela ausência de amilóide ou pela presença de variantes histológicas do CMT, como variante papilífera, folicular/oxifílica e outras². A imunohistoquímica para calcitonina e cromogranina-A aumenta a acurácia diagnóstica⁸.

A principal via de disseminação é linfática, sendo alta a frequência de metástases para gânglios linfáticos regionais^{2,8}.

Estudos genético-moleculares realizados nos últimos anos têm demonstrado o envolvimento do proto-oncogene RET na gênese do CMT¹⁹⁻²¹. Os primeiros estudos para identificação da mutação genética causadora do CMT foram realizados em 1970². O proto-oncogene RET foi identificado como o gene causador por Mulligan *et al* em 1993 e foi inteiramente clonado em 1995 por Pasini *et al*².

O único tratamento eficaz do CMT é a ressecção cirúrgica^{3,8,22}. Nos casos que não existem metástases cervicais clinicamente detectáveis, considera-se obrigatória a tireoidectomia total associada ao esvaziamento cervical central eletivo^{11,22}. Naqueles pacientes portadores de metástases cervicais, o esvaziamento cervical deve ser total^{11,22}. A radioterapia e a quimioterapia não têm demonstrado melhora da sobrevida desses pacientes^{4,10,22}.

O seguimento pós-operatório é feito com a avaliação dos níveis de calcitonina e CEA^{8,11}. A persistência da doença, evidenciada por níveis de calcitonina elevados, está presente em mais de 50% dos pacientes após o tratamento cirúrgico^{10,22}.

O prognóstico do CMT, em geral, apresenta grau de agressividade intermediário entre os carcinomas bem diferenciados e o câncer anaplásico de tireóide^{6,23-25}. A taxa de sobrevida em 10 anos varia de 47 a 78% com uma média de 65%^{2,8,9,11,25}. Numerosos fatores prognósticos têm sido descritos em estudos prévios, entre eles a idade e o sexo dos pacientes, o estágio tumoral, níveis de calcitonina pré-operatórios elevados e a forma clínica^{6,8,23-26}. A variante NEM 2B exibe pior prognóstico, com desenvolvimento precoce de metástases e morte devido ao tumor^{6,11}. A agressividade tumoral diminui progressivamente nos casos de CMT esporádico, NEM 2A e CMTF^{6,11}.

Recentemente, Saller et al relataram um método para detecção em sangue periférico de células circulantes produtoras de calcitonina via RT-PCR e concluíram que esta metodologia pode refletir a agressividade tumoral, podendo ser útil para a identificação precoce de doença disseminada e rapidamente progressiva²⁷.

Estudos recentes indicam a terapia gênica como uma futura direção no tratamento do carcinoma medular de tireóide, através da inativação ou destruição do proto-oncogene RET²⁸.

Devido à raridade do carcinoma medular de tireóide, das variadas formas clínicas e da necessidade fundamental do seu reconhecimento precoce, surgiu o interesse de estudar os casos de CMT no nosso meio, enfocando as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e prognósticas, correlacionando-as com a literatura, com a finalidade de auxiliar e orientar o manejo adequado de casos futuros.

2 OBJETIVO

Descrever as características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico de carcinoma medular de tireóide atendidos pelo Serviço de Endocrinologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina e em consultórios particulares, em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1990 a março de 2004.

3 MÉTODO

3.1 Casuística

O presente estudo é de delineamento transversal e observacional com caráter descritivo. Foram encontrados 120 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de tireóide (CID 10: C73) registrados no Serviço de Prontuário de Pacientes (SPP) do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e realizado revisão de 1047 laudos anátomo-patológicos de glândula tireóide no Instituto de Diagnóstico Anátomo Patológico (IDAP), em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1990 a março de 2004.

Obteve-se um total de 1167 pacientes, sendo 697 portadores de doenças benignas da tireóide, 455 com outros tipos histológicos de tumores malignos da tireóide e 15 pacientes com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma medular de tireóide.

3.2 Procedimentos

A coleta de dados foi realizada através da análise dos prontuários médicos obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e das fichas de atendimento nos consultórios médicos particulares dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, após revisão dos laudos anátomo-patológicos no IDAP.

As informações foram coletadas segundo protocolo confeccionado para a pesquisa. Foram estudadas as seguintes variáveis: sexo, idade, procedência, sinais e sintomas, tabagismo, exames diagnósticos (ultrassonografia, PBAAF, calcitonina, CEA, histopatologia, imunohistoquímica), metástase ao diagnóstico, tratamento, análise molecular do proto-oncogene RET, seguimento (calcitonina, CEA, metástases) e número de óbitos.

As informações obtidas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados organizado com o programa Microsoft Excel[®]. O mesmo foi utilizado nos cálculos da fase descritiva dos dados.

Para a análise comparativa de algumas variáveis selecionadas, utilizou-se o programa Epi Info 6.04d, adotando-se nível de significância estatística de $p < 0,05$. O teste do Qui-Quadrado foi utilizado na comparação de duas prevalências. Variantes que não eram dicotomizadas, como tamanho do tumor, nível de calcitonina e de CEA, foram dicotomizadas utilizando-se a mediana como valor de corte.

O tamanho tumoral descrito foi baseado no laudo histopatológico.

O método usado para dosagem da calcitonina foi o radioimunoensaio e do CEA a quimioluminescência. Foram considerados níveis normais de calcitonina até 100 pg/ml e de CEA até 6,2 ng/ml para homens fumantes, 3,4 ng/ml para homens não fumantes, 4,9 ng/ml para mulheres fumantes e 2,5 ng/ml para mulheres não fumantes.

As normas éticas recomendadas para pesquisas envolvendo seres humanos foram respeitadas. A Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de Santa Catarina deu parecer favorável a esta pesquisa^{29,30}.

4 RESULTADOS

Os 15 casos encontrados com carcinoma medular de tireóide perfizeram 3,19% dos 470 pacientes portadores de câncer de tireóide.

TABELA 1 – Classificação numérica dos pacientes portadores de carcinoma medular de tireóide conforme a identificação, caracterização individual da idade ao diagnóstico, sexo e procedência.

CASO	IDENTIFICAÇÃO	IDADE AO DIAGNÓSTICO (anos)	SEXO*	PROCEDÊNCIA
1	J.B.S	51	M	Florianópolis
2	M.C.	37	M	Criciúma
3	A.V.P.	52	M	Tijucas
4	E.J.P	52	M	Florianópolis
5	O.S.	48	M	Guabiruba
6	J.L.S.	34	M	São José
7	E.F.F.	60	F	Biguaçu
8	A.M.P.	84	F	Florianópolis
9	C.S.	71	F	Tubarão
10	M.I.M.	50	F	São José
11	F.A.	15	F	Florianópolis
12	I.M.S.T.	34	F	Brusque
13	F.S.C.P.	33	M	Florianópolis
14	L.R.	50	M	Florianópolis
15	A.A.S.R.	44	F	São José

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* M: Masculino, F: Feminino.

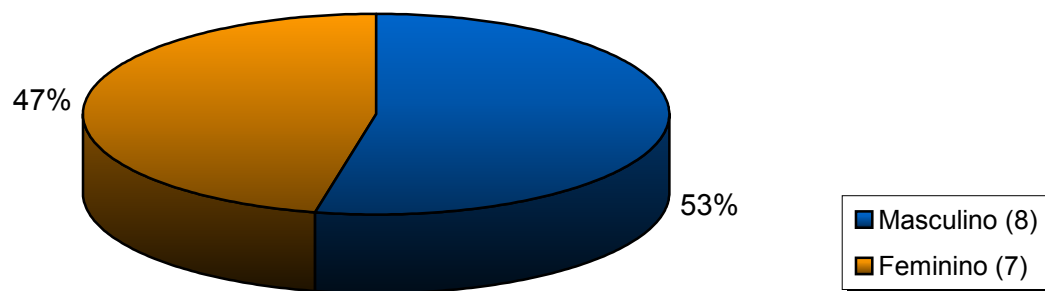


FIGURA 1 – Distribuição por sexo dos pacientes com carcinoma medular de tireóide. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

A idade ao diagnóstico dos pacientes variou de 15 a 84 anos (média de 48 anos e mediana de 50 anos) (Tabela 1). A maior prevalência ocorreu nos indivíduos das faixas etárias dos 30 aos 39 anos e dos 50 aos 59 anos perfazendo 8 pacientes (53%) (Figura 2).

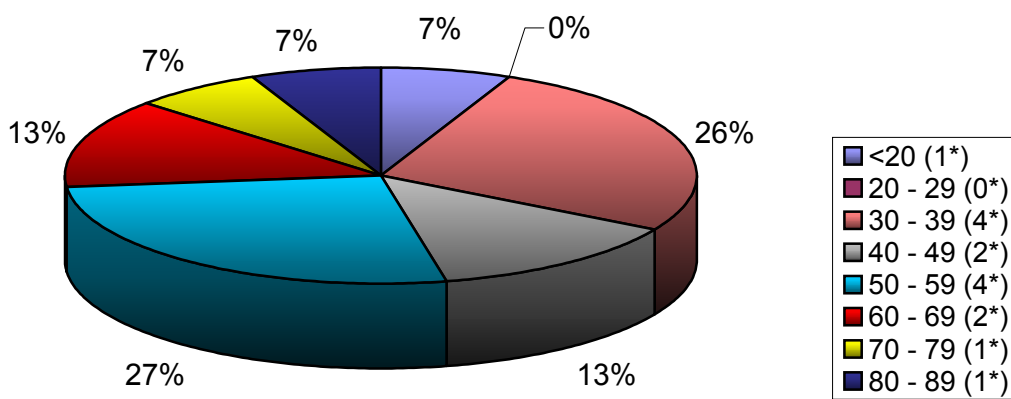


FIGURA 2 – Distribuição dos 15 pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo faixa etária. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* Número de pacientes por faixa etária.

Não houve diferença na distribuição entre os sexos e as faixas etárias.

A manifestação clínica de maior frequência foi a presença de nódulo na tireóide, ocorrendo em 12 pacientes. Diarréia foi referida por 2 pacientes. Aumento difuso e irregular da tireóide (bócio multinodular) esteve presente em um paciente. Verificou-se que dois pacientes apresentavam-se assintomáticos ao diagnóstico, suspeitando-se de carcinoma medular de tireóide através da elevação do CEA, exame solicitado de rotina pelo gastroenterologista (Figura 3).

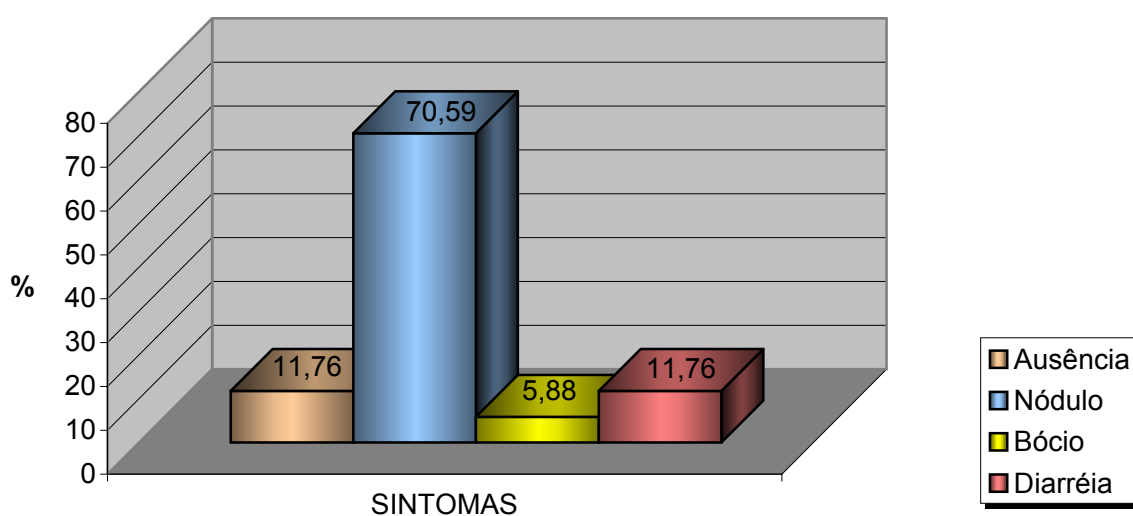


FIGURA 3 – Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo sinais e sintomas presentes no atendimento. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

A maioria dos nódulos descritos apresentava as seguintes características à palpação: nódulo único, de consistência endurecida e indolor à palpação (Tabela 2).

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo as características à palpação do nódulo da tireóide.

Caso	Número		Mobilidade		Sensibilidade		Consistência		Contorno	
	U	M	F	Mv	I	D	Dr	E	R	Ir
1										
2	(+)			(+)		(+)				
3	(+)						(+)			(+)
4										
5										
6	(+)				(+)		(+)			
7	(+)				(+)		(+)			(+)
8	(+)				(+)		(+)			(+)
9	(+)				(+)		(+)			
10	(+)		(+)				(+)			
11	(+)		(+)				(+)			
12	(+)				(+)		(+)			
13	(+)		(+)		(+)					
14		(+)	(+)				(+)			
15	(+)						(+)			(+)
Total	11	1	4	1	6	1	10	0	0	4

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

U: único M: múltiplo

F: fixo Mv: móvel

I: indolor D: doloroso

Dr:duro E: elástico

R: regular Ir: irregular

História de tabagismo esteve presente em 46,66% dos pacientes e em 13,33% não foi encontrada essa informação.

A tabela 3 apresenta os aspectos ultrassonográficos dos nódulos dos pacientes estudados.

TABELA 3 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo as características ultrassonográficas do nódulo da tireóide.

CASO	ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS DO NÓDULO
1	Nódulo único e sólido.
2	*
3	Nódulo único, sólido e com contorno irregular.
4	Nódulo único, hipoecóico, heterogêneo e com contorno regular.
5	Bócio volumoso à esquerda com degeneração cística, estendendo para mediastino com desvio da traquéia.
6	Nódulo único, sólido, heterogêneo e sem adenomegalia.
7	Nódulo único, sólido, hiperecóico com microcalcificações, de contornos irregulares, sem adenomegalia.
8	Nódulo único, sólido e com contornos irregulares.
9	*
10	Nódulo único e sólido.
11	Nódulo único e sólido
12	Nódulo único, misto, com vascularização interna e micro calcificações.
13	*
14	Dois nódulos no lobo direito, sólidos, hipoecóicos, heterogêneos e com extensa adenomegalia cervical e supra-clavicular à direita.
15	Nódulo único, sólido e contorno irregular.

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* Não foi encontrado este dado

A punção-biópsia aspirativa por agulha fina, realizada em todos os pacientes, definiu carcinoma medular de tireóide como diagnóstico em 1 paciente. Dos 15 pacientes, 4 casos não foram diagnosticados pela PBAAF, sendo 2 caracterizados como carcinoma papilar e 2 como bócio. Em 10 pacientes a PBAAF suspeitou de carcinoma medular, colocando esta hipótese dentro dos diagnósticos diferenciais possíveis (Tabela 4 e Figura 4).

TABELA 4 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo o laudo da PBAAF.

CASO	LAUDO DA PUNÇÃO BIÓPSIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA
1	CMT
2	CMT ou folicular
3	CMT ou folicular ou anaplásico
4	CMT ou folicular
5	Bócio
6	CMT ou folicular ou papilar
7	CMT ou folicular
8	CMT ou Carcinoma folicular
9	CMT ou papilar
10	CMT ou papilar
11	CMT ou Carcinoma folicular
12	Bócio colóide
13	CMT ou anaplásico
14	Carcinoma papilar
15	Carcinoma papilar

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

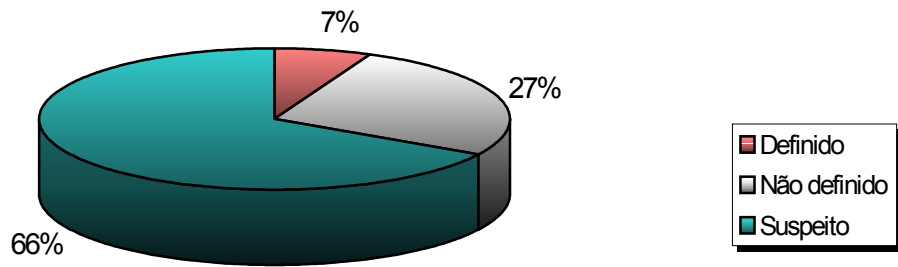


FIGURA 4 – Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo o laudo da PBAAF. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dentre os pacientes que realizaram a dosagem de calcitonina pré-operatória (12 pacientes), todos apresentaram níveis de calcitonina acima do normal, variando de 217 a 9.897 pg/ml (mediana de 337 pg/ml).

Dentre os pacientes que realizaram a dosagem de CEA pré-operatório (13 pacientes), todos apresentaram níveis de CEA elevados, variando de 9 a 315 ng/ml (mediana de 39 ng/ml).

Com relação ao laudo anátomo patológico da peça cirúrgica, verificou-se que em 3 casos o carcinoma medular foi descrito como sendo do tipo clássico, amilóide positivo, sem necessitar da realização da imunohistoquímica (pacientes 1, 3 e 8) (Tabela 5).

A imunohistoquímica foi realizada para confirmação diagnóstica naqueles 11 casos que o laudo anátomo-patológico foi apenas sugestivo de carcinoma medular de tireóide. Todos os casos foram positivos em relação à calcitonina (Tabela 5).

TABELA 5 – Distribuição dos 15 pacientes com carcinoma medular de tireóide atendidos no HU-UFSC e consultórios médicos no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2004, segundo a positividade da imunohistoquímica da peça cirúrgica.

CASO	CALCITONINA	CROMOGRANINA A	CEA
1			
2	(+)	(+)	
3			
4	(+)	(+)	
5	(+)	(+)	
6	(+)	(+)	(+)
7	(+)	(+)	
8			
9	(+)	(+)	
10	(+)	(+)	(+)
11	(+)	(+)	
12	(+)		
13	(+)	(+)	
14	(+)	(+)	
15*			

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* Não foi encontrado este dado

O laudo histopatológico do paciente 14 foi de carcinoma papilar, confirmando o diagnóstico da PBAAF. Entretanto, pela sua evolução desfavorável foi realizada revisão da lâmina histopatológica e imunohistoquímica que, então, diagnosticou CMT.

Verificou-se que dos 15 pacientes, 11 apresentaram metástase ao diagnóstico (Figura 5). Desses, todos apresentavam metástase para linfonodos cervicais, 3 pacientes também tinham metástase para linfonodos mediastinais e 1 apresentava acometimento ósseo.

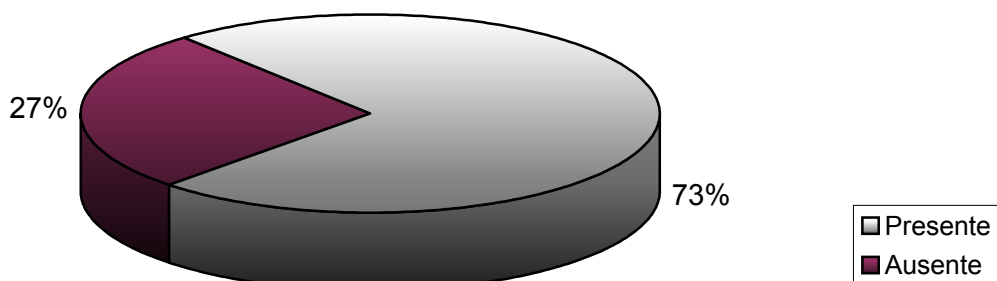


FIGURA 5 – Distribuição dos pacientes com carcinoma medular, segundo a presença de metástase ao diagnóstico. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dos 15 pacientes, 11 foram submetidos à tireoidectomia total com esvaziamento dos linfonodos da cadeia central cervical, acrescido de dissecação bilateral modificada quando constatada a presença de linfonodos cervicais laterais. Nos 4 pacientes que a PBAAF não suspeitou de carcinoma medular, foi realizada tireoidectomia subtotal e após o laudo anátomo patológico, completou-se a ressecção da tireóide e dos linfonodos da cadeia central cervical.

O tamanho tumoral variou de 10 a 40mm (mediana de 20mm).

A análise molecular do proto-oncogene foi realizada em 6 pacientes (40%) pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em todos os casos não foram observadas mutações nos éxons avaliados.

Verificou-se que aparentemente todos foram casos esporádicos, sem história familiar e sem sinais e sintomas característicos das neoplasias endócrinas múltiplas. Os 6 pacientes submetidos à análise do proto-oncogene RET tiveram a forma clínica de CMT esporádico como diagnóstico definitivo. Foi realizada a dosagem de metanefrinas urinárias na suspeita de feocromocitoma na paciente 11 de 15 anos e no paciente 3 que apresentava hipertensão arterial, ambos com resultados dentro da normalidade.

O seguimento pós-operatório dos pacientes foi realizado através de dosagens periódicas da calcitonina e do CEA séricos. A primeira dosagem da calcitonina e do CEA foi realizada após 3 a 6 meses de pós-operatório. A média do tempo de seguimento foi de 4,13 anos e a mediana de 4 anos, sendo que o maior tempo de seguimento foi de 10 anos e o menor de 3 meses. Dos 15 pacientes, 9 pacientes apresentaram níveis de calcitonina pós-operatórios dentro da normalidade. Em 5 pacientes os níveis diminuíram, mas permaneceram elevados. Apenas 1 paciente não teve este exame solicitado no pós-operatório (Tabela 6).

TABELA 6 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo os níveis de calcitonina e CEA pré e pós-operatórios.

CASO	Calcitonina pré-operatória (pg/ml)	Calcitonina pós-operatória (pg/ml)	CEA pré-operatório (ng/ml)	CEA pós-operatório (ng/ml)
1	1.123	28	315	12
2	2.140	4.955	113	32
3	9.897	5.939	278	165
4	217	6,75	25	5
5	1.860	40	108	3
6	3.267	110	126	3,5
7	472	6,75	12	1,9
8	245	44	39	2,4
9	284	12	9	3,5
10	255	5	26	3
11	*	97	22	0,7
12	337	135	57	48
13	8514	9.716	154	113
14	*	*	*	165
15	*	89	*	*

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* Não foi encontrado este dado.

Dos 9 pacientes que apresentaram níveis de calcitonina pós-operatórios iniciais normais, 7 permaneceram dentro da normalidade durante todo o seguimento. Dois pacientes tiveram elevação da calcitonina: 1 paciente apresentou metástase linfonodal cervical após 3 anos do diagnóstico, metástase hepática após 5 anos e acometimento ósseo (base do crânio) após 6 anos e o segundo paciente apresentou metástase linfonodal cervical, necessitando ser re-operado 3 vezes em 5 anos de seguimento.

Aqueles 5 pacientes com níveis de calcitonina pós-operatório elevados foram submetidos à nova cirurgia de esvaziamento cervical radical bilateral, apresentando metástase confirmada pelo anátomo-patológico dos linfonodos, exceto o paciente 3 que recusou a realização do procedimento. Após a re-intervenção cirúrgica, observou-se que 2 pacientes apresentaram níveis de calcitonina dentro da normalidade, permanecendo assim durante todo o seguimento. Três pacientes permaneceram com níveis elevados: um paciente foi re-operado mais 2 vezes em 3 anos de seguimento com confirmação de metástases em linfonodos cervicais pelo anátomo patológico; outro paciente foi re-operado 5 vezes em 14 anos de seguimento com metástases para linfonodos cervicais e mediastinais e o paciente 3 continuou recusando novo procedimento cirúrgico.

TABELA 7 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo os níveis de calcitonina e CEA pré e pós-operatórios.

CASO	METÁSTASE AO DIAGNÓSTICO	METÁSTASE PÓS-OPERATÓRIA	TEMPO DE SEGUIMENTO
1	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical, hepática e óssea	6 anos
2	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical	5 anos
3	Linfonodo cervical e mediastinal	Linfonodo cervical	4 anos
4	Ausente	Ausente	3 meses
5	Linfonodo cervical	Ausente	4 anos
6	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical	2 anos
7	Linfonodo cervical e mediastinal	Ausente	2 anos
8	Ausente	Ausente	3 anos
9	Ausente	Ausente	1 ano
10	Ausente	Ausente	4 anos
11	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical e mediastinal	6 anos
12	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical	3 anos
13	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical e mediastinal	10 anos
14*	Linfonodo cervical, mediastinal e óssea	Hepática e óssea	1 ano
15	Linfonodo cervical	Linfonodo cervical	10 anos

FONTE: SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

* Paciente faleceu após 1 ano de seguimento.

Como já relatado anteriormente, o paciente 14 teve seu diagnóstico tardio porque o laudo da PBAAF e da histopatologia foi de carcinoma papilar, não sendo realizada a ressecção cirúrgica preconizada para o CMT. Sua evolução foi desfavorável apresentando diarreia, metástase mediastinal e acometimento ósseo. Este paciente foi a óbito 1 ano após a revisão do laudo acusando o diagnóstico de CMT.

Dos 12 pacientes que realizaram a dosagem de calcitonina pré-operatória, verificou-se que o sexo masculino apresentou níveis de calcitonina pré-operatórios mais elevados que o sexo feminino, entretanto sem significância estatística ($p=0,09$) (Figura 6).

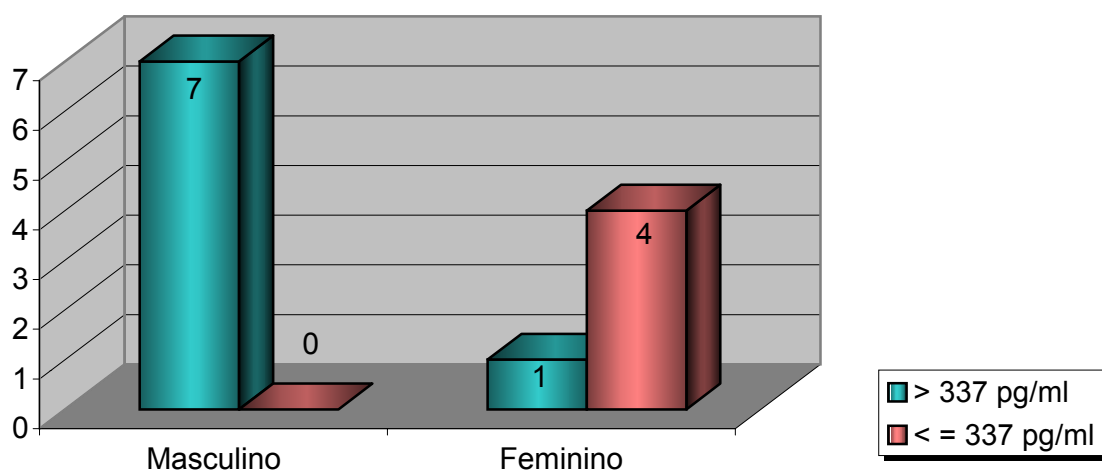


FIGURA 6 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo sexo e nível pré-operatório de calcitonina. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Entre os 13 pacientes que realizaram a dosagem de CEA pré-operatório, observou-se que os pacientes do sexo masculino apresentaram níveis pré-operatórios de CEA mais elevados em comparação com o sexo feminino, sem significância estatística ($p = 0,05$) (Figura 7).

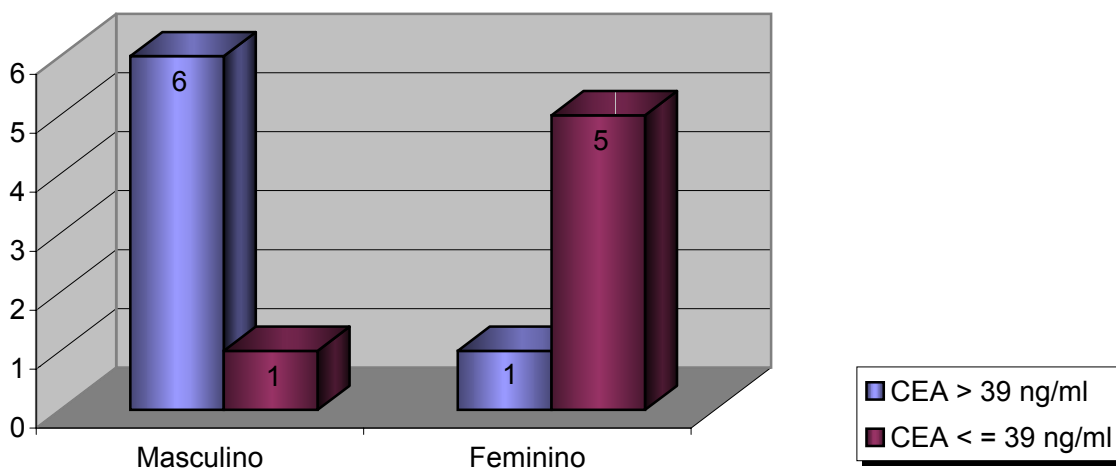


FIGURA 7 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo sexo e nível pré-operatório de CEA. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dos 12 pacientes que realizaram a dosagem de calcitonina pré-operatória, foi observado que aqueles que apresentaram tumores de menor diâmetro tiveram níveis mais baixos de calcitonina, embora sem significância estatística ($p = 0,48$) (Figura 8).

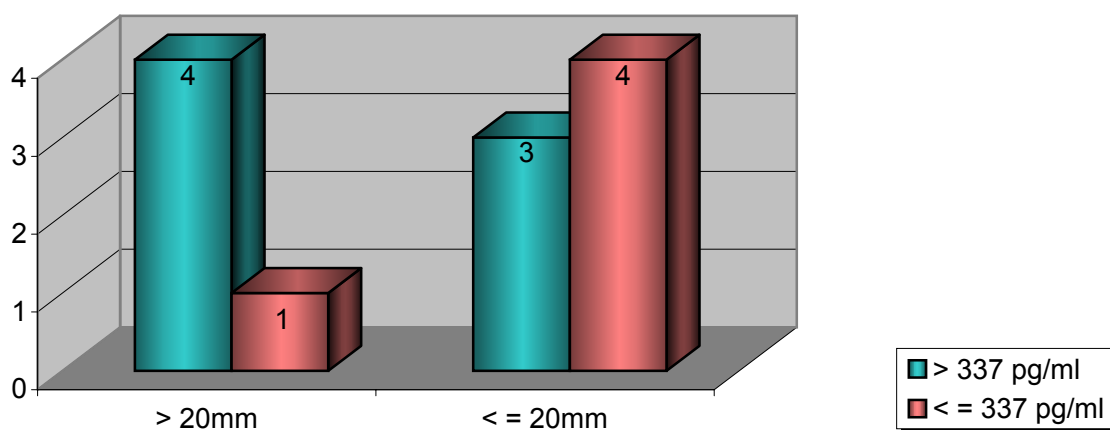


FIGURA 8 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo o tamanho do tumor e os níveis pré-operatórios de calcitonina. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dentre os 13 pacientes que realizaram a dosagem de CEA pré-operatório, verificou-se que todos os pacientes com tumores de maior diâmetro apresentaram níveis pré-operatórios de CEA elevados, enquanto que a maioria daqueles pacientes com tumores menores teve níveis baixos de CEA, possuindo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) (Figura 9).

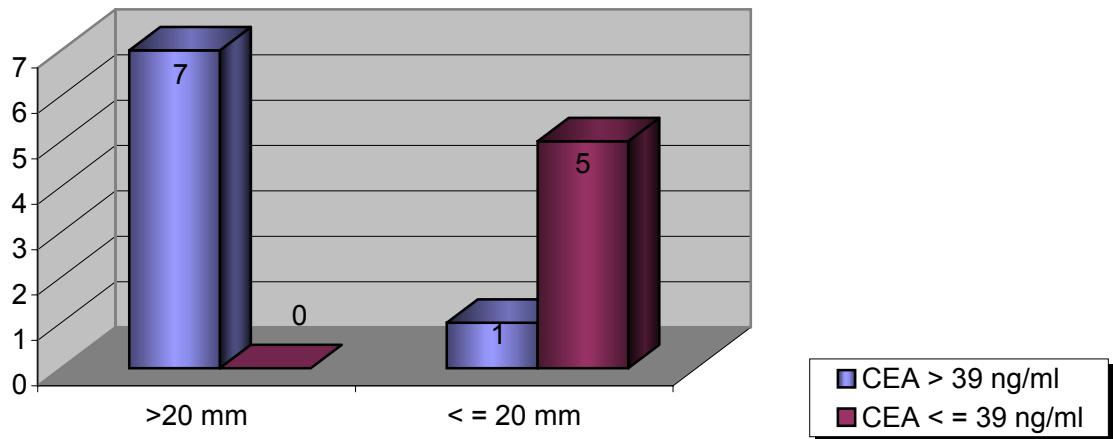


FIGURA 9 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo o tamanho do tumor e os níveis pré-operatórios de CEA. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dos 12 pacientes que realizaram a dosagem de calcitonina pré-operatória, observou-se que os pacientes que tiveram metástase ao diagnóstico apresentaram níveis de calcitonina mais elevados, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,02$) (Figura 10).

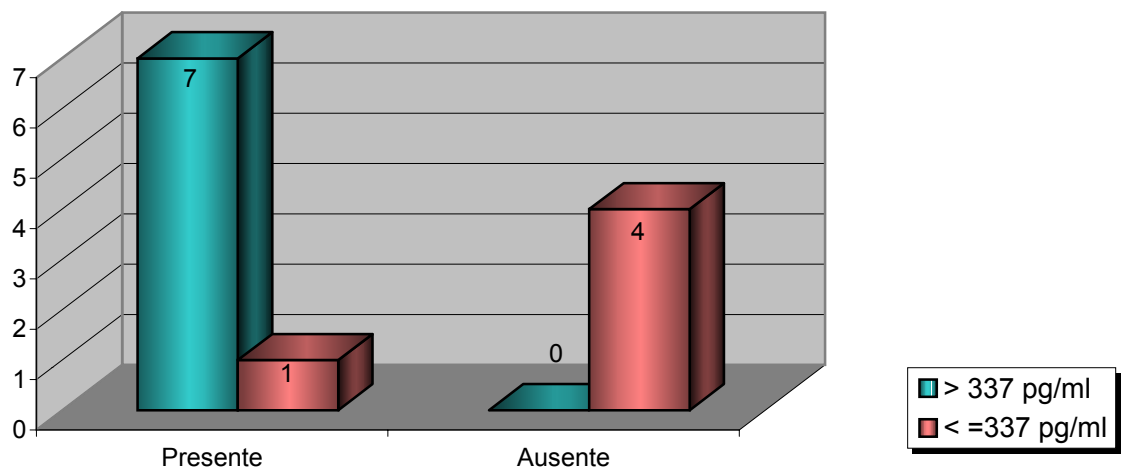


FIGURA 10 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo a presença de metástase ao diagnóstico e nível pré-operatório de calcitonina. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dentre os 13 pacientes que realizaram a dosagem de CEA pré-operatório, verificou-se que todos os pacientes que apresentaram metástase no momento do diagnóstico tiveram níveis de CEA mais elevados, sendo estatisticamente significante ($p = 0,02$) (Figura 11).

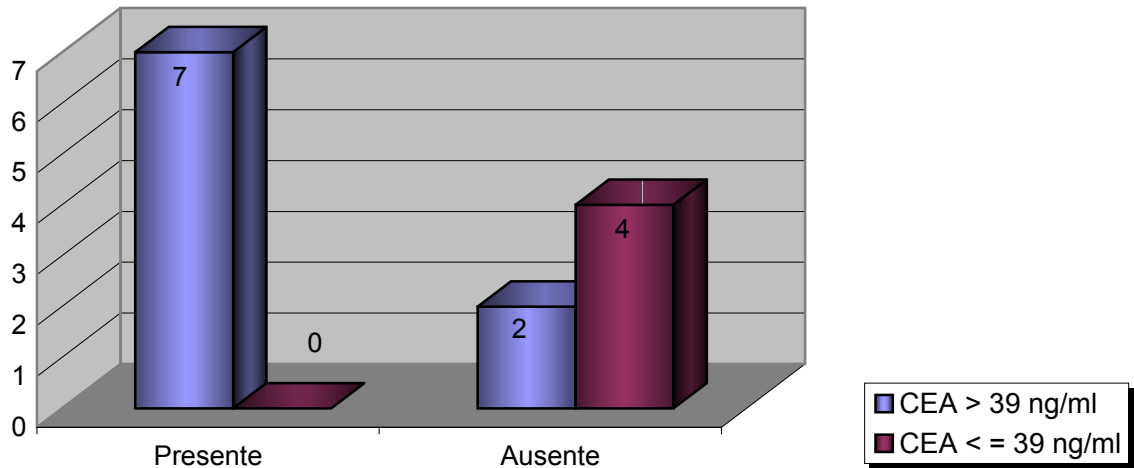


FIGURA 11 – Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo a presença de metástase ao diagnóstico e nível pré-operatório de CEA. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dos 12 pacientes que realizaram a dosagem de calcitonina pré-operatória, notou-se que aqueles com metástase pós-operatória, detectada durante o seguimento, apresentaram maiores níveis de calcitonina pré-operatórios, mas sem significância estatística ($p = 0,24$) (Figura 12).

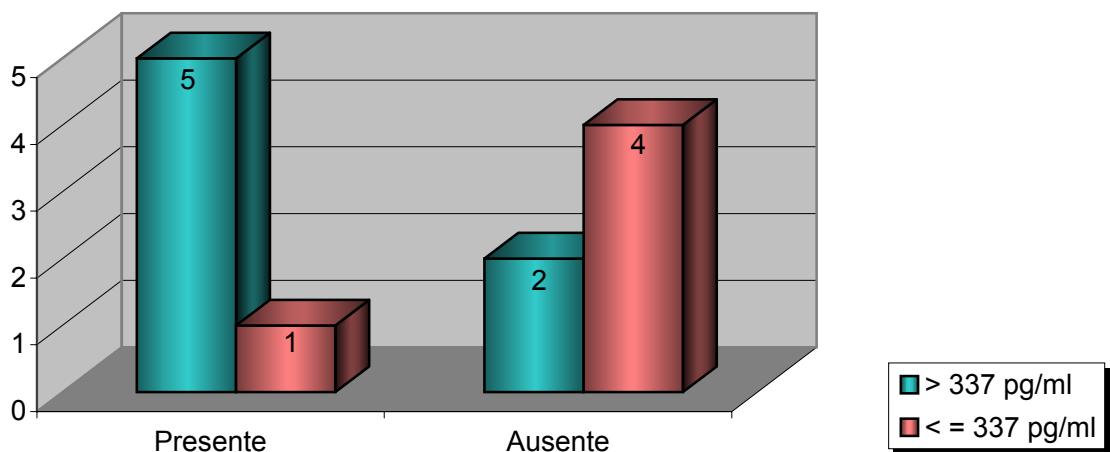


FIGURA 12 – Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo a presença de metástase pós-operatória e nível de calcitonina pré-operatório. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

Dentre os 13 pacientes que realizaram a dosagem de CEA pré-operatória, a maioria dos pacientes com metástase pós-operatória apresentou níveis de CEA pré-operatórios elevados, enquanto que a maioria dos pacientes sem metástase pós-operatória apresentou níveis baixos de CEA pré-operatórios, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,05$) (Figura 13).

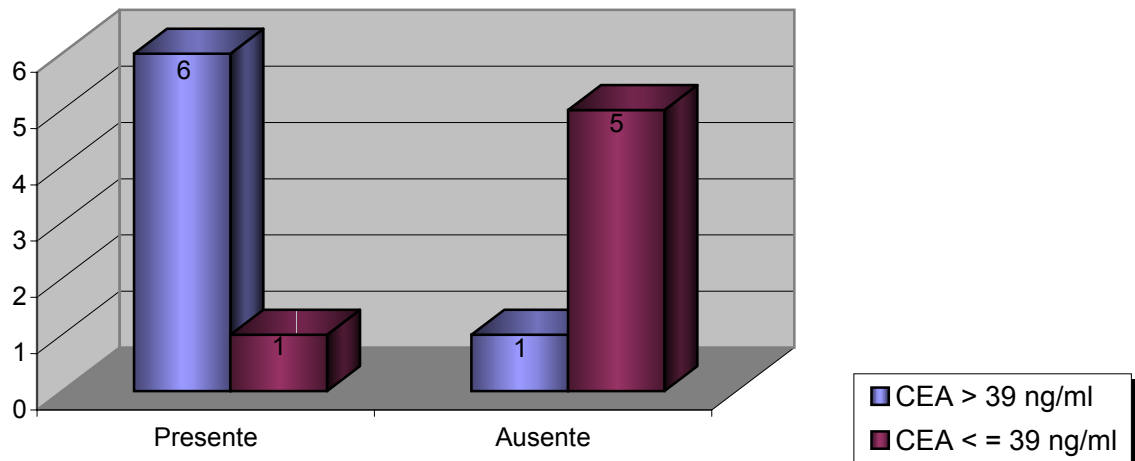


FIGURA 13 - Distribuição dos pacientes com carcinoma medular de tireóide, segundo a presença de metástase pós-operatória e nível de CEA pré-operatório. SAME do HU-UFSC e consultórios médicos, Florianópolis, SC, 1990-2004.

5 DISCUSSÃO

A prevalência dos casos de carcinoma medular de tireóide tem sido descrita como variando de 3 a 10%⁸⁻¹⁰. Negri *et al* revisaram 2725 casos de carcinoma de tireóide encontrando 67 (2%) casos de CMT²⁶. Bhattacharyya encontrou 499 (2,8%) casos de CMT²⁵. Já Chen *et al* relataram que de 1977 pacientes com tumores malignos da tireóide, 54 (3,8%) apresentavam CMT³¹. No presente estudo, foram encontrados 15 (3,19%) casos de CMT entre os 470 pacientes portadores de carcinoma tireoidiano.

Modigliani *et al* estudaram 899 casos de CMT obtendo a proporção de 1 homem para 1,35 mulheres²³. Hyer *et al* relataram que 46% eram do sexo masculino e 54% do feminino²⁴. Chen *et al* encontraram 24 homens e 30 mulheres, com uma estreita predominância feminina (1,25:1)³¹. Neste estudo houve uma distribuição eqüitativa entre os sexos, com 8 (53%) casos pertencentes ao sexo masculino e 7 (47%) ao feminino.

Qualquer idade pode ser acometida pelo carcinoma medular de tireóide⁸. Negri *et al* encontraram uma idade média de 44,4 anos²⁶. No estudo de Modigliani *et al* foi relatada uma idade média de 43,4 anos²³. A idade média encontrada por Chen *et al* foi de 43,3 anos³¹. Hyer *et al* descreveram uma idade média de 44 anos²⁴. A idade média encontrada neste estudo foi de 48 anos, valor mais elevado que os encontrados pelos estudos anteriormente publicados, o que poderia ser explicado pelo fato daqueles estudos incluírem pacientes com CMT hereditário que são acometidos numa faixa etária mais baixa e neste trabalho foram estudados apenas casos de CMT esporádicos que apresentam uma idade média de diagnóstico mais avançada.

A distribuição dos pacientes com CMT segundo o sexo e a faixa etária acometida é controversa. Chen *et al* encontraram que as pacientes do sexo feminino eram mais velhas que os do sexo masculino³¹. Negri *et al* demonstraram que as mulheres apresentavam uma idade mais jovem ao diagnóstico²⁶. Já no estudo de Modigliani *et al* não houve diferença da faixa etária entre os sexos²³. Da mesma forma, neste estudo não foi encontrada diferença.

A relação entre idade e prevalência da doença foi observada por Negri *et al* que encontraram uma prevalência de 46% entre 40 e 59 anos²⁶. O estudo de Moley *et al* obteve um pico de prevalência entre a faixa etária dos 46 aos 65 anos³². Neste estudo houve

predomínio nas faixas etárias dos 30 aos 39 anos com 26% e dos 50 aos 59 anos com 27%, perfazendo 53% dos casos.

A forma mais comum de apresentação do carcinoma medular de tireóide é a presença de nódulo na tireóide^{2,8}. O paciente pode apresentar diarreia, com uma incidência elevada naqueles pacientes com doença metastática⁸. Chen *et al* encontraram que 92,6% dos casos apresentavam nódulo tireoideano palpável³¹. No presente estudo foi encontrado nódulo tireoideano em 12 (80%) casos, diarreia em 2 (13,33%) casos. Os dois pacientes que relataram diarreia apresentaram metástase ao diagnóstico e no pós-operatório.

Embora a história clínica e palpação careçam de especificidade e sensibilidade no diagnóstico definitivo de câncer nas patologias nodulares tireoideanas, elas podem fornecer as primeiras indicações da presença de malignidade¹⁸. Nódulo solitário, de consistência endurecida, pouco móvel à deglutição e associado à linfadenomegalia cervical representa achado bastante sugestivo de câncer de tireóide¹. Nesta amostragem, pelas características da palpação, a maioria dos nódulos foi suspeito de malignidade.

Microcalcificações, hipocogenicidade, margens irregulares e lesão invasiva são características ultrassonográficas suspeitas de malignidade^{1,2,5,6,8}. Neste estudo a maior parte dos nódulos foi descrita como sendo único, sólido e com contornos irregulares.

Inúmeros trabalhos confirmam que a PBAAF mostra falhas no diagnóstico do CMT^{9,18,33-37}. As razões para tais falhas são: focos minúsculos de CMT podem não ser visualizados pela ultrassonografia ou, por estarem localizados posteriormente no lobo tireoideano, dificultarem a punção¹⁸. Alguns achados freqüentes do CMT, como a presença de amilóide, podem não ser detectáveis em análise citológica usando-se método de rotina¹⁸. Além disso, o padrão citológico do CMT pode ter, às vezes, uma configuração que mimetiza os carcinomas papilífero, anaplásico ou folicular¹⁸. No estudo de Niccoli *et al* 10 pacientes foram submetidos à PBAAF, sendo que em 3 casos o laudo foi sugestivo de CMT, em 5 casos a PBAAF falhou no diagnóstico de CMT (2 adenomas benignos, 2 anaplásicos e 1 papilar) e em 2 casos o material foi inadequado³⁴. Elisei *et al* encontraram que em 44% dos casos a PBAAF suspeitou de CMT, em 25% foi sugestiva de lesão benigna, em 20% sugeriu lesão maligna indefinida e em 9,1% o material foi inadequado³⁵. Pacini *et al* relataram que de 8 pacientes com diagnóstico histopatológico de CMT, a PBAAF foi sugestiva de CMT em 2 casos, de lesão benigna em 3 casos, de carcinoma tireoideano indefinido em 1 caso e o material foi inadequado em 2 casos³⁶. Segundo o estudo de Chen *et al* entre 30 pacientes avaliados a

PBAAF foi sugestiva de CMT em 22 pacientes, e deixou de diagnosticar 8 casos, 3 com laudo citopatológico de carcinoma folicular, 1 de carcinoma anaplásico, 1 de carcinoma de células de Hürthle, 1 de adenocarcinoma metastático, 1 de carcinoma de células escamosas e 1 de lesão benigna³¹. Neste estudo, dos 15 pacientes estudados, a PBAAF suspeitou de CMT em 10 casos, não fez o diagnóstico em 4 pacientes, sendo que 2 tiveram como laudo carcinoma papilar e 2 como bócio tireoideano e a PBAAF definiu o CMT como diagnóstico em apenas 1 paciente.

No estudo de Chen *et al* os níveis pré-operatórios da calcitonina variaram de 25 a 10.422 ng/l (mediana de 641,5 ng/l; normal < 100 ng/l) e do CEA variaram de 0,52 a 451 ng/ml (mediana de 26,5 ng/ml; normal < 3ng/ml)³¹. No presente estudo os níveis de calcitonina pré-operatórios variaram de 217 a 9.897 pg/ml (mediana de 337 pg/ml; normal < 100 pg/ml) e os níveis de CEA pré-operatórios variaram de 9 a 315 ng/ml (mediana de 39 ng/ml; normal < 3 ng/ml).

Diversos estudos foram publicados nos últimos anos abordando a utilidade da medida rotineira de calcitonina com a finalidade de permitir um diagnóstico precoce de CMT, já que o estágio da doença é o fator prognóstico mais relevante e porque a estratégia cirúrgica para o CMT é distinta daquela indicada para os carcinomas folicular e papilífero de tireóide^{9,17,33-38}. No estudo de Niccoli *et al* um nível elevado de calcitonina revelou 12 dos 16 casos encontrados de CMT, enquanto que a PBAAF sugeriu o CMT em apenas 3 casos³⁴. Elisei *et al* demonstraram que a calcitonina foi mais sensível que a PBAAF na detecção pré-operatória do CMT, diagnosticando casos não suspeitos de CMT e num estágio mais precoce da doença³⁵. O CMT pode ser mais freqüente do que se acredita, segundo o estudo de Pacini *et al*³⁶. Neste estudo a prevalência do CMT foi de 15,7% entre todos os tipos de câncer de tireóide, a medida rotineira de calcitonina diagnosticou 8 casos de CMT, sendo que em 3 casos o laudo da PBAAF foi de lesão benigna, que provavelmente não seriam tratados cirurgicamente e metade dos casos foram diagnosticados precocemente³⁶. Baseado nestes resultados, a sugestão de inclusão de medida de calcitonina na avaliação rotineira de nódulos de tireóide passou a ser amplamente discutida^{9,17,33-38}.

O diagnóstico de CMT pode ser dificultado não só pela ausência de amilóide, mas também pela presença de variantes histológicas deste tipo tumoral, como variante papilífera, glandular/folicular, oxifílica, de células gigantes, de pequenas células, escamosa e outras². A imunohistoquímica para calcitonina confirma o diagnóstico de CMT². Outro marcador

sensível é o CEA, que é positivo em 88-100% dos casos². O estudo imunohistoquímico de Gamboa *et al* demonstrou positividade a calcitonina em 88,88% dos casos, a cromogranina-A foi positiva em 77,77% e 100% de positividade ao CEA³⁹. Neste estudo, dos 11 casos analisados pela imunohistoquímica, 100% foi positivo à calcitonina.

Considerando-se todas as formas de CMT, de uma maneira global, de 15 a 75% terão metástases cervicais no momento do diagnóstico². Já nos casos de CMT esporádicos, mais de 50% apresentam-se com comprometimento linfonodal clinicamente detectável ao diagnóstico². Moley *et al* encontraram que 81% dos pacientes apresentavam metástase linfonodal cervical ao diagnóstico³². No estudo de Hyer *et al* foi observado que 63% dos pacientes tinham metástase linfonodal (cervical e mediastinal)²⁴. Chen *et al* relataram que em 48% dos casos metástase cervical estava presente ao diagnóstico³¹. Na nossa casuística encontramos que 73% dos pacientes apresentavam metástase linfonodal no momento do diagnóstico.

Uma vez diagnosticado o CMT o tratamento preconizado é a tireoidectomia total associada ao esvaziamento cervical central, e naqueles pacientes portadores de metástases cervicais, o esvaziamento cervical deve ser total, e se possível, funcional²². A remoção de todo tecido linfonodal do compartimento central cervical tem mostrado uma influência positiva na recidiva e sobrevida quando comparada com procedimentos que apenas os linfonodos visivelmente acometidos eram removidos²².

Nos estudos de Bhattacharyya e Moley *et al* a média do tamanho tumoral foi de 27 mm, enquanto que na casuística de Chen *et al* foi de 36 mm^{25,31,32}. No presente estudo o tamanho tumoral variou de 10 a 40mm (média de 24mm e mediana de 20mm).

A importância do rastreamento genético para o manejo adequado do carcinoma está bem determinada na literatura, já que o diagnóstico precoce determina a conduta terapêutica e o prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares^{3,19-21,40}. O estudo genético identifica a maioria dos indivíduos com doença hereditária, permitindo o tratamento precoce, através da tireoidectomia profilática^{3,19-21,40}. Estudos recentes têm demonstrado que aproximadamente 1,4 a 15% dos familiares com CMT aparentemente esporádicos, ou seja, sem história familiar com evidências de parentes de primeiro e segundo graus acometidos por CMT, feocromocitoma ou hiperparatireoidismo, apresentam mutações gênicas, podendo corresponder a casos erroneamente diagnosticados como isolados, ou então a casos de mutações genômicas *de novo* do proto-oncogene⁴⁰. No presente estudo, todos os 6 casos em

que foi realizada a análise do proto-oncogene RET não foram observadas mutações nos éxons avaliados.

Mais de 50% dos pacientes com carcinoma medular de tireóide desenvolvem doença persistente ou recorrente após a primeira ressecção cirúrgica²². A detecção geralmente se faz pela palpação linfonodal cervical ou pelo seguimento pós-operatório do paciente com medidas seriadas da calcitonina²². O tratamento da doença recidivada é limitado à cirurgia, já que as terapias adjuvantes não têm se mostrado eficientes²². O estudo realizado por Kebebew *et al* observou que pacientes que apresentaram diminuição maior de 50% do nível de calcitonina após a re-operação cervical desenvolveram menos metástases à distância, concluindo então que a re-operação raramente resulta em longo período de nível de calcitonina indetectável, mas parece limitar a progressão do CMT⁴¹. No nosso trabalho, 53,3% dos pacientes apresentaram doença metastática após a primeira intervenção cirúrgica, detectada através do aumento da calcitonina.

Numerosos parâmetros têm sido descritos como fatores prognósticos para o CMT, entre eles o estágio tumoral, a idade e o sexo do paciente, o nível pré-operatório de calcitonina e CEA². Segundo o estudo de Modigliani *et al* os fatores relacionados com maior sobrevida foram sexo feminino, tamanho tumoral menor que 10 mm, paciente sem envolvimento linfonodal e pacientes com baixos níveis pré-operatórios de CEA²³. Contudo tais fatores estavam relacionados com um estágio menos avançado da doença, o que explicaria a maior sobrevida desses pacientes²³. Bhattacharyya *et al* encontraram que o comprometimento cervical linfonodal, sexo masculino e a extensão local tumoral influenciaram negativamente na sobrevida²⁵. No estudo de Cohen *et al* foi observado que nos pacientes com metástase à distância a sobrevida média em 5 anos foi de 55%, enquanto aqueles que tinham apenas envolvimento linfonodal cervical apresentaram uma sobrevida média em 5 anos de 85%, além disso, pacientes que apresentavam níveis de calcitonina mais baixos estavam menos propensos a desenvolver comprometimento linfonodal²². Dottorini *et al* analisaram 53 casos de CMT e relataram que o estágio da doença, a presença de metástase e o nível de calcitonina pós-operatória foram indicadores prognósticos importantes⁴². Metástase pré-operatória linfonodal ou à distância foram preditores de menor sobrevida no estudo realizado por Chen *et al*³¹. Estudos têm demonstrado que os níveis pré-operatórios de calcitonina correlacionam-se significativamente com o tamanho do tumor e com a possibilidade de metástases à distância^{36,38,43}. Neste trabalho não encontramos diferença estatística dos níveis de calcitonina

e CEA pré-operatórios em relação ao sexo, ($p = 0,09$ e $0,05$ respectivamente). Não foi observado diferença estatística entre o tamanho tumoral e o nível pré-operatório da calcitonina ($p = 0,48$), mas sim com o nível pré-operatório do CEA ($p = 0,01$). Encontramos que os pacientes com metástase ao diagnóstico apresentaram níveis pré-operatórios mais elevados de calcitonina e CEA ($p = 0,02$ para ambos). Os pacientes com metástases diagnosticadas durante o seguimento não apresentaram diferença estatística nos níveis pré-operatórios de calcitonina ($p = 0,24$) e de CEA ($p = 0,05$). Não foi analisada a influência desses fatores na sobrevida dos pacientes estudados, porque apenas um óbito ocorreu durante o período do seguimento.

6 CONCLUSÕES

A partir do presente estudo verificamos :

1. Uma distribuição eqüitativa entre os sexos, com predomínio nas faixas etárias dos 30 aos 39 anos e dos 50 aos 59 anos.
2. A forma mais comum de apresentação do carcinoma medular de tireóide é a presença de nódulo na tireóide.
3. A punção-biópsia aspirativa por agulha fina apresenta limitações no diagnóstico do carcinoma medular de tireóide.
4. O estudo da imunohistoquímica para calcitonina é um teste sensível e específico do carcinoma medular de tireóide.
5. A maioria dos pacientes com carcinoma medular de tireóide apresenta metástase linfonodal no momento do diagnóstico.
6. O seguimento realizado com medidas seriadas de calcitonina é útil na detecção de metástases pós-operatórias.
7. Nível pré-operatório mais elevado do CEA indica tamanho tumoral de maior diâmetro.
8. Níveis pré-operatórios mais elevados de calcitonina e CEA apontam a presença de metástase ao diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Maciel RMB. Diagnóstico e tratamento do câncer da tireóide. In: Vilar L, Castellar E, Leal E, editores. Endocrinologia clínica. 2 ed. Rio de Janeiro:MedSi; 2001. p. 197-218.
2. Magalhães PKR, Castro M, Elias LLK, Maciel LMZ. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. Arq Bras Endocrinol Metab 2003; 47(5):515-28.
3. Kendall-Taylor P. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol 2003; 58:400-02.
4. Harris PE. The management of thyroid cancer in adults: a review of new guidelines. Clin Med 2002; 2(2):144-46.
5. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. 10 ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 457-90.
6. Lima JG, Nóbrega LHC, Mendonça RP. Carcinomas indiferenciados da tireóide. In: Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Griz L, Faria MS, editors. Endocrinologia e diabetes. Rio de Janeiro:MedSi; 2003. p.271-9.
7. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. Basic and clinical endocrinology. 5 ed. Stamford:Appleton and Lange; 1997. p.192-262.
8. Clayman GL, El-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36:91-105.
9. Dunn JT. When is a thyroid nodule a sporadic medullary carcinoma? [editorial]. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:824-5.
10. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. World J Surg 2000; 24(8):952-6.
11. Heshmati HM, Gharib H, Heerden JAV, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Am J Med 1997; 103:60-9.
12. Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol 1998; 9:695-701.

13. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Heerden JAV, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4565-8.
14. Mears L, Diaz-Cano SJ. Difference between familial and sporadic medullary thyroid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2):266-7.
15. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Haas OA, Vierhapper H, et al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(10):1245-51.
16. Cohen R, Quidville V, Bihan H. Medullary thyroid carcinoma and hormones. *Ann Med Interne* 2003; 154(2):109-116
17. Hauache OM, Vieira JGH, Maciel RMB. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tireóide: calcitonina basal e testes de estímulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(5):529-33.
18. Abelin NMA, Gomes S, Ivanoff MT, Ezabella MCL, Hayashida CY, Toledo SPA. Abordagem clínica e laboratorial do bócio uninodular sólido: vantagens da determinação da calcitonina sérica por métodos distintos no rastreamento do carcinoma medular de tireóide, forma esporádica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43(2):104-13.
19. Kim DS, McCabe CJ, Buchanan MA, Watkinson JC. Oncogenes in thyroid cancer. *Clin Otolaryngol* 2003; 28:386-95.
20. Puñales MK, Graf H, Gross JL, Maia AL. Rastreamento genético do carcinoma medular de tireóide: identificação de mutações no proto-oncogene RET. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(6):632-9.
21. Maciel RMB. Tumorigênese molecular tiroideana: implicações para a prática médica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(4):381-90.
22. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2003; 253:616-26.
23. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998; 48:265-73.
24. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:686-90.

25. Bhattacharyya N. A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(1):115-23.
26. Negri E, Ron E, Franceschi S, Vecchia C, Preston-Martin S, Kolonel L, et al. Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes and Control* 2002; 13:365-72.
27. Saller B, Feldmann G, Haupt K, Broecker M, Janssen OE, Roggendorf M, et al. RT-PCR-Based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1):292-6.
28. Messina M, Yu DMT, Both GW, Molloy PL, Robinson BG. Calcitonin-specific transcription and splicing targets gene-directed enzyme prodrug therapy to medullary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1310-18.
29. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10/10/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>
30. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.251 de 05/08/97. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>
31. Chen MH, Chang CC, Huang TS, Tsai KS, Chen MH, Huang SH, et al. Factors affecting long-term survival of taiwanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2003; 102(2):73-8.
32. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229(6):880-8.
33. Horvit PK, Gagel RF. The goitrous patient with an elevated serum calcitonin-what to do? [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):335-7.
34. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, Micco C, Andre JPS, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):338-41.
35. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10.864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):163-8.

36. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):826-9.
37. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1589-93.
38. Iacobone M, Niccoli P, Sebag F, Micco C, Henry JF. Can sporadic medullary carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002; 26(8):886-90.
39. Gamboa JDM, Sanabria E, Ayala NO, Tamayo JG. Carcinoma medular de la glándula tiroídes: estudio inmunohistoquímico y ultraestructural de diez casos. *Gac Méd Caracas* 2001; 109(2):200-7.
40. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MMJ, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10):3740-5.
41. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000; 135(8):895-901.
42. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer* 1996; 77:1556-65.
43. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):919-22.

NORMAS ADOTADAS

Ficha catalográfica (descritores):

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde.

DeCS – Descritores em ciência da saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br/decs>

Relatório:

Normas para elaboração de trabalhos de conclusão do curso de graduação em Medicina, segundo resolução nº 001/2001 aprovada em reunião do colegiado do curso em 5 de julho de 2001.

Referências:

Normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver)

Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. J Pediatr 1997; 73:213-24.

APÊNDICE

PROTOCOLO DE PESQUISA

1) Nome: _____

2) Idade: _____ Sexo: _____ Procedência: _____

3) Sinais e Sintomas presentes no quadro clínico:

Nódulo palpável

Características do nódulo: Único Múltiplo Móvel Fixo
 Indolor Doloroso Elástico Duro

Diarréia Disfagia Dispnéia Rouquidão Síndrome de Cushing

Dor óssea

Outros: _____

4) Metástase ao diagnóstico:

Ganglionar cervical Pulmão Fígado

Ossos Mediastino

7) Hábitos de Vida:

Tabagismo (atual): Sim Não

8) História Familiar de CMT: Sim Não

9) Exames Complementares Realizados:

Exames diagnósticos:

Ultrassonografia:

Aspecto do nódulo: Único Múltiplo Sólido Cístico
 Misto Calcificação

Ecogenicidade: Hipoecogênico Hiperecogênico
 Heterogêneo Homogêneo

Contorno: Regular Irregular

Padrão de vascularização: _____

Metástase ganglionar cervical: Sim Não

Calcitonina pré-operatória: _____

CEA pré-operatório: _____

Citologia (PBAAF): _____

Histopatologia: _____

Tamanho tumoral: _____

Imunohistoquímica: Calcitonina Cromogranina-A CEA

Análise molecular do proto-oncogene RET - Mutação: SIM NÃO

9) Tratamento:

Tireoidectomia: Total Parcial

Ressecção ganglionar: Sim Não

10) Seguimento:

Tempo de seguimento: _____

Sinais e sintomas: _____

Calcitonina: _____

CEA: _____

Metástase:

Ganglionar cervical Pulmão Fígado Osso Mediastino

11) Óbito: Sim ⇒ Causa _____ Não

ANEXO

