



Carcinoma Medular da Tireóide

Serviço de cabeça e pescoço –
HUWC

Mário Sérgio R. Macêdo

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Introdução

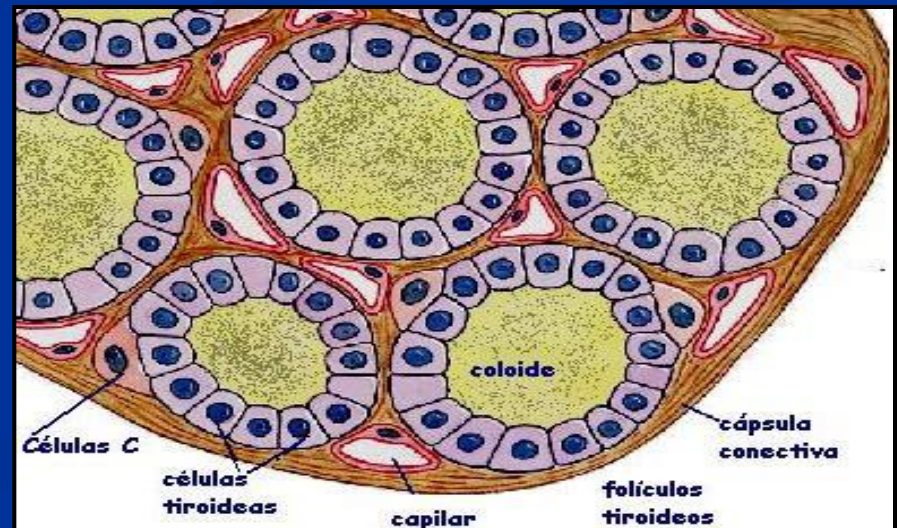
- 5 a 10 % dos cânceres tireóideos
- Origem: Células C produtoras de calcitonina

- Hazard em 1959

Subtipo histológico

- Steiner em 1968 definiu

NEM



Carcinoma Medular da Tireóide

- Introdução
 - O Carcinoma Medular da Tireóide pode ocorrer sob a forma:
 1. **Esporádica (75% dos casos)**
 2. **Familiar (25% dos casos) → Autossômico dominante**
 - 2.1. **NEM IIA**
 - 2.2. **NEM IIB**
 - 2.3. **Carcinoma Medular de forma familiar (FMTC)**

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Introdução

○ Esporádica

- CMT unilateral e unifocal
- Sem história familiar
- Sem associação com outras endocrinopatias
- Surgem na quarta década de vida

Obs: 25% a 30% dos casos de CMT esporádicos, após investigação criteriosa, demonstram ser familiar

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Introdução

○ NEM IIA

- Carcinoma Medular da Tireóide (100%)
- Feocromocitoma (50% dos casos)
- Hiperparatireoidismo (10% dos casos)

Obs: existem ainda variantes raras de NEM IIA associada a doença de Hirschsprung ou manifestações cutâneas.

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Introdução

○ NEM IIB

- Carcinoma Medular da Tireóide (100%)
- Feocromocitoma (50%)
- Hábitos marfanóides (100%)
- Neuromas de mucosa (100%)
- Glanglioneuromas intestinais
- Distúrbios neurológicos

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Introdução

○ FMTC

- Neoplasia Única
- Ocorre em pelo menos 10 indivíduos da mesma família
- Idade superior a 50 anos em mais de um indivíduo
- Nenhum dado clínico ou bioquímico de envolvimento adrenal ou paratireóide

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Gen Ret e NEM II

○ Gen Ret

- Responsável pelo fenótipo NEM II
- 21 éxons
- Codifica uma glicoproteína de membrana com atividade tirocinacina

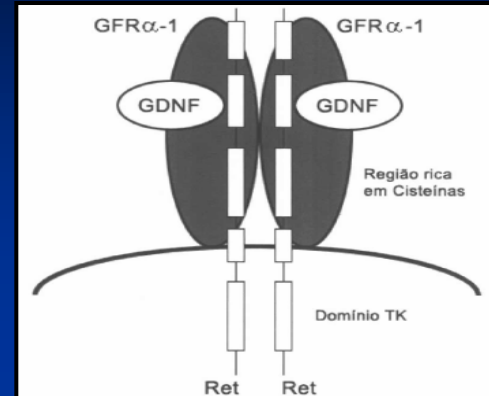
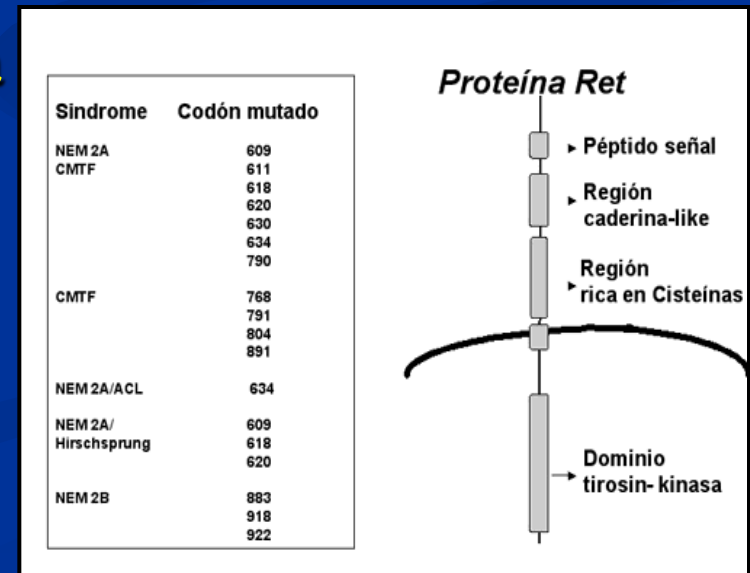


Figura 1. A proteína RET é um receptor caracterizado por 3 regiões principais: um domínio extra-celular onde se dá a ligação com o ligante, no caso o GDNF (fator de crescimento neurotrófico derivado de células da glia); um domínio transmembranoso; e uma porção intracelular contendo o domínio tirosina-quinase (TK). A porção extracelular complexa-se com co-receptores de alta afinidade para o glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), conhecidos como GFRα-1, para formar um complexo receptor multimérico com o qual os ligantes específicos, no caso o GDNF interagem (modificado a partir da referência 5).



Carcinoma Medular da Tireóide

■ Gen Ret e NEM II

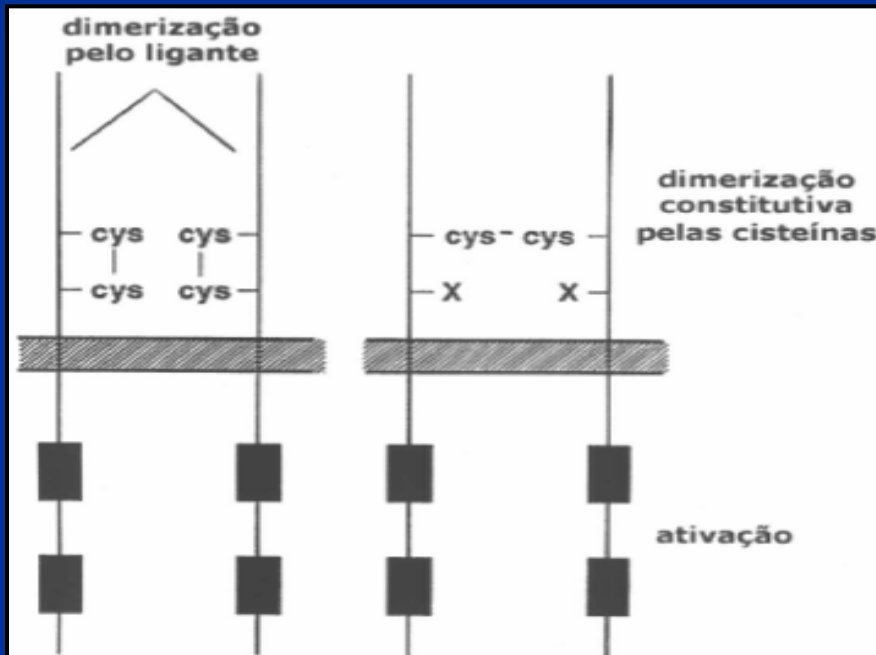


Figura 2. Ativação constitutiva do RET como resultado da mutação de uma cisteína no domínio extracelular. Normalmente (figura da esquerda), quando ocorre a ligação com o GDNF ou outro ligante, há a dimerização do receptor, o que ativa a tirosina-quinase (TK). Quando ocorre a mutação no RET (figura da direita) as cisteínas formam pontes di-sulfeto ativadoras no receptor mutado induzindo uma dimerização constitutiva (modificado a partir da referência 4).

Mutação
↓
Ganho de Função

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Gen Ret: Principais Mutações

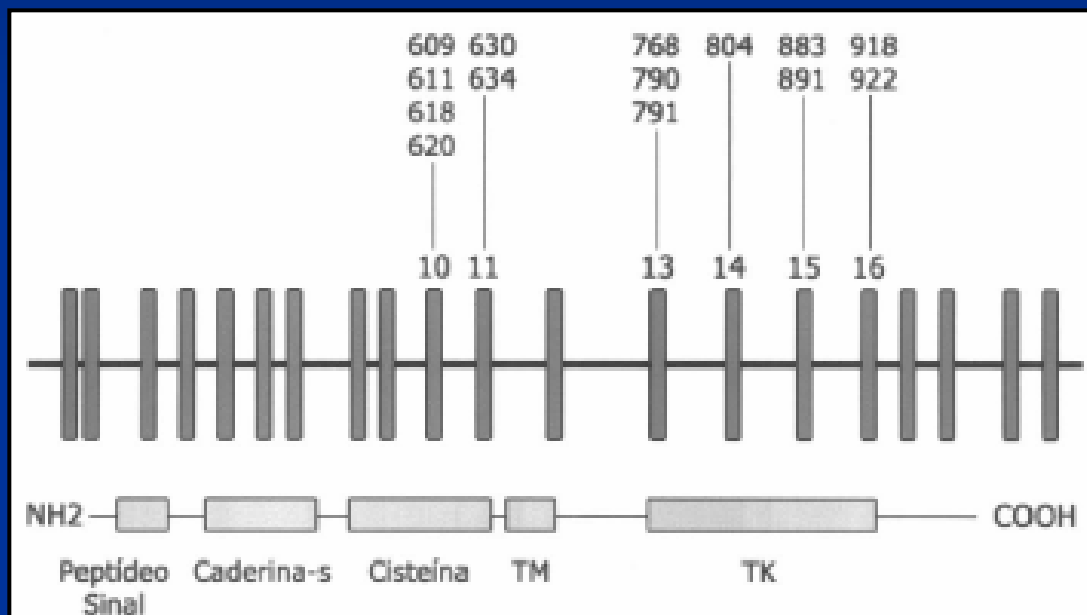


Figura 3. Mutações do RET em MEN2 e FMTC. No desenho inferior vemos um esquema dos domínios do RET da porção NH2 à esquerda até a porção COOH à direita; no desenho central observamos os exons extracelulares, ricos em cisteína (10 e 11) e os exons intracelulares, no domínio TK (13, 14, 15 e 16) onde ocorrem as mutações mais frequentes; no desenho superior notamos os códons mais frequentemente mutados (modificado a partir da referência 16).

Carcinoma Medular da Tireóide

- Gen Ret: Principais Mutações
 - NEM IIA → Éxon 11 (Cys 634)
 - FMTC → Éxon 10 (Cys 609, Cys 618, Cys 620)
 - NEM IIB → Éxon 16 (Met918Thr) e Éxon 15 (Ala883Phe)

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Diagnóstico

○ Sintomas

- **Nódulo duro no pescoço**
- **Relacionados a hipercalcemia (hiperpatireoidismo)**
- **Palpitações, nervosismo, cefaléia, hipertensão (feocromocitoma)**
- **Rouquidão, disfagia, diarreia**

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Diagnóstico

○ Imagem

- US
- TC
- Metaiodobenzilguanina (^{131}I -MIG) → Alta especificidade e baixa sensibilidade

○ Citologia (PAAF)

○ Imunohistoquímica para Calcitonina

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Diagnóstico

○ Análise Bioquímica

- Dosagem de calcitonina (basal e estimulada com pentagastrina)
- Dosagem de catecolominas e metanefrinas na excreção urinária de 24 horas
- Dosagem sérica de PTH

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Diagnóstico

○ Análise Molecular

- Análise do DNA obtido do sangue periférico
- Identificação de mutações no oncogene RET
- Screening genético
- Primeiramente são investigadas mutações nos éxons 10, 11, 13, 14, 15 e 16

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Estadiamento

○ Tumor primário T

- $T_x \rightarrow$ Tumor primário não pode ser avaliado
- $T_0 \rightarrow$ Sem evidência de tumor primário
- $T_1 \rightarrow$ Tumor $\leq 2\text{cm}$, intratireoidiano
- $T_2 \rightarrow$ Tumor $> 2\text{cm}$ e $\leq 4\text{cm}$, intratireoidiano
- $T_3 \rightarrow$ Tumor $> 4\text{cm}$ limitado a glândula ou com mínima extensão tireoidéia: extensão ao músculo esternocleidomastóideo ou tecidos moles peritireóideos
- $T_{4a} \rightarrow$ Tumor estende-se além da cápsula da glândula e invade qualquer dos seguintes tecidos: tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago e/ou nervo laríngeo recorrente
- $T_{4b} \rightarrow$ Tumor invade a fáscia pré-vertebral, vasos mediastino e envolve a carótida

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Estadiamento

○ Linfonodos Regionais N

- $N_x \rightarrow$ Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- $N_0 \rightarrow$ Sem linfonodos regionais metastático
- $N_1 \rightarrow$ Linfonodos regionais metastático
- $N_{1a} \rightarrow$ Metástase no nível IV
- $N_{1b} \rightarrow$ Metástase em outros linfonodos unilaterais, bilaterais ou contralaterais ou no mediastino superior

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Estadiamento

○ Metástase a distância M

- $M_x \rightarrow$ Metástase a distância não pode ser avaliada
- $M_0 \rightarrow$ Sem metástase a distância
- $M_1 \rightarrow$ Com Metástase a distância

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Estadiamento

Estádios Clínicos

Mortalidade (4anos)

I T₁ N₀ M₀

0%

II T₂ N₀ M₀

13%

III T₃ N₀ M₀
 T₁ N_{1a} M₀
 T₂ N_{1a} M₀
 T₃ N_{1a} M₀

56%

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Estadiamento

Estádios Clínicos

Mortalidade (4anos)

IVA T_{4a} N_0 M_0
 T_{4a} N_{1a} M_0
 T_1 N_{1b} M_0

100%

IVB T_{4b} $N_{qualquer}$ $M_{qualquer}$

100%

IVC $T_{qualquer}$ $N_{qualquer}$ M_1

100%

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Tratamento

○ Cirurgia

- Tireoidectomia total + esvaziamento linfonodal nível VI
- **Donovam e Gagel:** se linfonodo positivo ou tumor palpável na glândula → exploração ao longo das cadeias jugulares e, se forem encontrados, esvaziamento radical modificado da clavícula a mandíbula
- **Moley e DeBenedetti (Universidade de Washington):** Incluem esvaziamento cervical níveis II, III, VI, V e VI ipsilateral em todos os casos de CMT > 2cm
- **DeGroot e Hennemann (Universidade de Chicago):** Tireoidectomia total + esvaziamento central e cervical modificado independente do tamanho da lesão

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Tratamento

○ Cirurgia

- **Kebebew e Clark (Universidade de Chicago):** Esvaziamento cervical radical modifica níveis II a IV com preservação de estruturas não-linfáticas ipsilateral ao tumor, quando CMT > 1cm
- **Gimm e Dralle:** Defendem o esvaziamento dos linfonodos do mediastino superior seja incluído se houver evidência radiológica pré-operatória, ou se houver mais de 3 linfonodos na cadeia central, ou se houver metástase nas cadeias jugulares
- **NCCN:** Tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento central. Se o tumor > 1cm ou metástase em compartimento central sugere-se a avaliação do esvaziamento lateral ipsilateral e mediastinal.

Carcinoma Medular da Tireóide

- Tratamento

- Cirurgia

- **American Cancer Society for Head and Neck:** Tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento central. Quando a suspeita clínica ou radiológica de metástase indicado esvaziamento cervical níveis II a VI

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Tratamento

○ Radioiodoterapia

- Não é eficaz

○ Radioterapia

- Indicação paliativa nas metástases locais ou a distância

○ Quimioterapia

- Alguns autores recomendam como terapia adjuvante

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Seguimento

- Dosagem de calcitonina nos primeiros 2 meses.

Se calcitonina elevada → Exame de Imagem

Se calcitonina elevada e houver persistência de doença local → Reoperação

Se calcitonina elevada e Pesquisa de órgãos distantes negativa → exploração cervical

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Seguimento

- **NCCN:** CEA e calcitonina a cada 6 meses. Se Calcitonina > 100pg/ml → investigação de doença residual ou metástase
- **American Cancer Society for Head and Neck:** Nos primeiros 3 anos 3 a 6 meses e 6 a 12 meses pelo resto da vida. Exames: Rx de tórax, calcitonina, cálcio, catecolominas urinárias em formas hereditárias de CMT

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Prognóstico

- Estádio da doença
- Forma de apresentação: NEM IIB > NEM IIA e Esporádico > CMT Familiar
- Outros fatores: Rápido aumento do CEA hipercalcitoninemia pós-operatória residual

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Conduta na Mutação do Oncogene RET

- Crianças com NEM IIB e/ou mutações dos códons 883, 918 ou 922 (nível 3): Tireoidectomia total + esvaziamento cervical central até 6 meses de idade e, preferencialmente, no primeiro mês de vida
- Crianças com mutação no códon 634 (maioria NEM IIA – nível 2): Tireoidectomia total até os 2 anos. Acompanhamento por estímulo da calcitonina sérica com pentagastrina
- Crianças com mutação nos códons 609, 768, 790, 791, 804, 891 (nível 1): Tireoidectomia total até os 10 anos ou acompanhamento por estímulo da calcitonina sérica com pentagastrina

Carcinoma Medular da Tireóide

■ Referência Bibliográfica

- Carvalho, Marcos Brasilino de. Tratado de tireóide e paratireóide. Rio de Janeiro: editora Rubio, 2007
- Carvalho, Marcos Brasilino de. Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia. São Paulo: editota Atheneu
- National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org>
- Maciel, R.M.B. Tumorigênese Molecular Tireoidiana: implicações para prática médica. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 no 4. São Paulo Aug. 2002