



Artigo Original

## Carcinoma Medular da Tireoide: Estudo Observacional Retrospectivo



Joana Silva <sup>a,\*</sup>, Ana Margarida Silva <sup>a</sup>, Carlos Zagalo <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa Portugal

<sup>b</sup> CiiEM (Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz), Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO), Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-04-17

Accepted/Aceite: 2024-05-07

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Carcinoma Medular/cirurgia;  
Carcinoma Medular/diagnóstico;  
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2a/cirurgia;  
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2a/diagnóstico;  
Neoplasias da Tireoide/cirurgia;  
Neoplasias da Tireoide/diagnóstico.

Keywords:

Carcinoma, Medullary/diagnosis;  
Carcinoma, Medullary/surgery;  
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/diagnosis;  
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/surgery;  
Thyroid Neoplasms/diagnosis;  
Thyroid Neoplasms/surgery.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joanasilva\\_74@hotmail.com](mailto:joanasilva_74@hotmail.com) (Joana Correia Silva)

Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal

### R E S U M O

**Introdução:** O carcinoma medular da tireoide (CMT) é uma neoplasia rara, formada a partir das células parafoliculares secretoras de calcitonina. Representa 2%-5% dos cânceros da tireoide. O diagnóstico representa um enorme desafio, sendo essencial realizar uma abordagem geral tendo em consideração diversos fatores nomeadamente, os níveis de biomarcadores como a calcitonina e o CEA, a extensão tumoral, a presença de metástases locais e à distância, a idade de apresentação e o sexo. O tratamento de eleição é a tireoidectomia total com resseção ganglionar, pois permite obter uma maior taxa de sobrevida. Este estudo teve como objetivo analisar as características clínicas, fatores de prognóstico e tratamento de doentes com CMT.

**Métodos:** Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com análise descritiva transversal baseado em processos clínicos de doentes diagnosticados com CMT no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil no período compreendido entre 2017 e 2022. Os doentes foram selecionados a partir da codificação ICD-10 através do código C73 correspondente a neoplasia da glândula tireoide. Foram incluídos nesta casuística um total de 29 doentes.

**Resultados:** Dos 29 doentes avaliados, 31% (N = 9) são do sexo masculino e 69% (N = 20) do sexo feminino, sendo que a média de idades foi de 57,03 (± 13,42) anos. Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, tendo-se verificado melhoria laboratorial com diminuição dos valores de calcitonina e de CEA sérico após a resseção do tumor. Dezoito doentes (62,1%) apresentavam metástases ganglionares e em sete doentes (24,1%) identificaram-se metástases à distância. Doentes com estágio IV representam a maioria dos casos observados. Os nossos resultados mostraram que 27,6% dos doentes (N=8) apresentaram recidiva tumoral após a cirurgia inicial, sendo o tempo médio de *follow-up* 2,9 anos.

**Conclusão:** O CMT é um tumor raro, que representa um enorme desafio tanto no diagnóstico como no tratamento. Os resultados que obtivemos refletem estes desafios e corroboram os dados descritos na literatura e apresentados por diversos autores. Numa perspetiva futura, são necessários mais estudos a longo prazo, a fim de consumir as novas técnicas e melhor entender a influência dos vários fatores na evolução do CMT.

### Medullary Thyroid Carcinoma: Retrospective Observational Study

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignancy that arises from the parafollicular cells which secretes calcitonin. It represents 2%-5% of all thyroid cancers. The diagnosis is considered a huge challenge, so it's essential to have a general approach, taking into account several factors, such as the levels of biomarkers like calcitonin and CEA, tumor extension,

presence of local or distant metastases, age at presentation and gender. Total thyroidectomy with lymph node dissection is the first-choice method for the treatment of MTC, as it is associated to higher survival rates. This study aimed to analyze the clinical characteristics, prognostic factors and treatment of patients with MTC.

**Methods:** A retrospective observational study with cross-sectional descriptive analysis was carried out based on the follow up of patients diagnosed with MTC between 2017 and 2022 at the Portuguese Oncology Institute of Lisbon, Francisco Gentil (IPO). Patients were selected using the ICD-10 coding through C73 code associated with thyroid gland neoplasm. A total of 29 patients were included in this series.

**Results:** Of the 29 patients evaluated, 31% (N = 9) were male and 69% (N = 20) were female, with a mean age of 57.03 ( $\pm$  13,42) years old. All patients underwent surgical treatment, and there was an improvement in the laboratory results with the decrease of calcitonin and CEA serum after surgical recession. Eighteen patients (62.1%) had lymph node metastases at presentation and seven patients (24.1%) had distant metastases. Patients with stage IV represent the majority of the cases observed in this study. Our findings revealed that 27.6% of patients (N=8) had tumor recurrence after the initial surgical treatment, and the mean follow-up after surgery was 2.9 years.

**Conclusion:** Medullary thyroid carcinoma is a rare tumor, which represents a great challenge in both diagnosis and treatment. Our findings reflect these challenges and corroborates the data reviewed in the literature and presented by several authors. In a future perspective, more long-term studies are needed in order to improve new strategies and to better understand the influence of multiple factors on the evolution of MTC.

## Introdução

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor raro da tireoide que se forma a partir das células C ou parafoliculares secretoras de calcitonina, representando 2%-5% de todas as neoplasias da tireoide.

Geralmente ocorre de forma esporádica (75% dos casos), contudo, em 25% dos casos pode associar-se a síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (MEN 2A) ou 2B (MEN 2B), ou surgir de forma isolada como CMT familiar (CMTF).<sup>1,2</sup> As formas hereditárias associam-se a mutações no proto-oncogene *RET*, transmitidas de forma autossômica dominante.<sup>1</sup>

O CMT esporádico surge maioritariamente na 5ª ou 6ª década de vida, ao contrário do CMT hereditário que tem maior incidência em idades mais jovens. Aproximadamente 35% dos doentes com CMT que apresentam nódulos tiroideus palpáveis tem metástases cervicais à apresentação, e cerca de 10% tem metástases à distância.<sup>3-5</sup>

Atualmente verifica-se uma importante evolução no diagnóstico do CMT, sendo possível identificar tumores em fases mais precoces da doença.<sup>3,6</sup> A calcitonina e o CEA são marcadores de grande valor não só para o diagnóstico como também para o *follow-up* destes doentes.

A intervenção cirúrgica é o único método com potencial curativo, devendo ser realizada em fases precoces da doença de forma a atingir a cura bioquímica. O prognóstico desta neoplasia é bastante variável, sendo a taxa de sobrevida em 5 e 10 anos aproximadamente 80%-97% e 75%-88%, respetivamente. Diversos estudos têm mostrado a importância e o impacto prognóstico de fatores como a idade ao diagnóstico e estágio do tumor na cura e sobrevida de doentes com CMT.<sup>1</sup>

Este trabalho tem como objetivo fazer uma análise retrospectiva dos processos clínicos de doentes admitidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO), no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço, no período compreendido entre 2017 e 2022.

## Material e Métodos

O presente trabalho aborda os aspetos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e estratégias terapêuticas dos casos de CMT no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa.

Foi elaborado um estudo observacional retrospectivo com análise descritiva transversal baseado em processos clínicos de doentes admitidos com diagnóstico de CMT no IPO de Lisboa no período compreendido entre 2017 e 2022. Foram incluídos nesta casuística um total de 29 doentes. Os critérios de inclusão integraram doentes com diagnóstico de CMT selecionados a partir da codificação ICD-10 através do código C73, correspondente a “Neoplasia da Glândula Tiroide”, entre 2017 e 2022, no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa. Os critérios de exclusão englobaram os doentes que não cumpriam critérios de diagnóstico de CMT, impossibilidade de acesso a dados e doentes com tratamento cirúrgico realizado fora da instituição.

Do ponto de vista estatístico realizou-se, fundamentalmente, análise da distribuição de frequências dos dados obtidos e das percentagens. Neste estudo foi aplicado o teste não paramétrico para amostras dependentes de Wilcoxon e Teste de Sinais. Para os testes estatísticos utilizados, foi fixado o nível de significância de 5%, o nível para a rejeição da hipótese de nulidade (Ho). Os dados foram tratados através do programa IBM-SPSS *Statistic versão 28.01.0* para Windows.

## Resultados

No Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa, durante o período compreendido entre 2017-2022, foram diagnosticados 29 doentes com CMT que cumpriam os critérios de inclusão e não cumpriam os critérios de exclusão mencionados anteriormente.

A idade de apresentação ao diagnóstico dos elementos da amostra encontra-se compreendida entre os 29 e 75 anos sendo a média de idades 57,03 ( $\pm$  13,42) anos. Dos 29 doentes em estudo 31% (N = 9) são do sexo masculino e 69% (N = 20) do sexo feminino.

Neste estudo verificou-se que 26 doentes apresentavam CMT esporádico, sendo a média de idade ao diagnóstico 58,2 anos com idade mínima e máxima de apresentação de 29 e 75 anos, respetivamente. Quanto aos casos de CMT hereditário, a idade média de apresentação foi de 47,3 anos, com idade mínima e máxima de 30 e 60 anos, respetivamente.

Na amostra em estudo 89,7% dos doentes apresentavam CMT esporádico e 10,3% CMT hereditário. Dos doentes com CMT Hereditário, 6,9% e 3,4% dos doentes apresentavam MEN 2A e MEN 2B, respetivamente (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise descritiva das características de CMT ao diagnóstico.

	n	Percentagem (%)
CMT Esporádico	26	89,7
CMT Hereditário	3	10,3
CMT Hereditário MEN 2A	2	6,9
CMT Hereditário MEN 2B	1	3,4

Aquando do diagnóstico de CMT, 24,1% tinham diagnóstico concomitante com carcinoma papilar da tireoide (CPT), 17,2% associavam-se a hiperplasia das células C e 3,4% apresentavam hiperplasia nodular.

Relativamente à frequência de sintomas apresentados ao diagnóstico, a massa palpável foi a manifestação mais frequente (34,5%), seguindo-se a disфонia (6,9%), e com menor frequência a pressão na região cervical (3,4%).

No presente estudo, 100% dos doentes realizou ecografia cervical, 97% realizou citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), 21% realizou cintilografia, 90% realizou tomografia computadorizada (TC), 31% realizou ressonância magnética (RM) e 28% dos doentes realizou tomografia por emissão de positrões 18F-fluorodeoxiglicose com tomografia computadorizada (PET-FDG) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Análise descritiva para a frequência dos exames complementares de diagnóstico realizados.

	n	Percentagem (%)
Ecografia cervical	29	100
Citologia aspirativa por agulha fina (CAAF)	28	97
Cintilografia	6	21
Tomografia computadorizada (TC)	26	90
Ressonância magnética (RM)	9	31
PET-FDG	8	28

**Tabela 3.** Análise descritiva para as variáveis calcitonina (CT) no diagnóstico e após cirurgia e CEA após a cirurgia.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Intervalo interquartis
CT - Diagnóstico (pg/mL)	29	9,8	20417	2243,24	4352,86	489	1158,5
CT - 3 meses pós-cirurgia (pg/mL)	29	0,2	25236	985,33	4588,46	11,2	108,02
CT - 6 meses pós-cirurgia (pg/mL)	29	0,3	36490	1389,04	6642,43	8,74	153,2
CEA sérica - 3 meses pós-cirurgia (ng/mL)	29	5	617	67,21	113,42	3,6	3,97
CEA sérica - 6 meses pós-cirurgia (ng/mL)	29	2	333	57,38	73,73	2,7	2,7

**Tabela 4.** Teste não paramétrico de Wilcoxon para as variáveis calcitonina (CT) ao diagnóstico e no follow-up aos 3 e 6 meses após a cirurgia e Teste de sinais para as variáveis CEA 3 e 6 meses após a cirurgia.

Teste de Wilcoxon <sup>a</sup>			
	CT 3 meses pós-cirurgia - CT Diagnóstico	CT 6 meses pós-cirurgia - CT Diagnóstico	CT 3 meses pós-cirurgia - CT 6 meses pós-cirurgia
Z	-3,269 <sup>b</sup>	-3,233 <sup>b</sup>	-,443
Asymp. Sig. (2-tailed)	<,001	<,001	,658
Teste de Sinais			
	N	Sign Test	
CEA sérica 3 meses pós-cirurgia	Negative Differences <sup>c</sup>	15	Z= -,189
CEA -sérica 6 meses pós-cirurgia	Positive Differences <sup>d</sup>	13	p= ,850
	Ties <sup>e</sup>	1	

<sup>a</sup> Wilcoxon Signed Ranks Test<sup>b</sup> Based on negative ranks<sup>c</sup> CEA sérica 6 meses pós-cirurgia < CEA sérica 3 meses pós-cirurgia<sup>d</sup> CEA sérica 6 meses pós-cirurgia > Follow-up-CEA sérica 3 meses pós-cirurgia<sup>e</sup> CEA sérica 6 meses pós-cirurgia < CEA sérica 3 meses pós-cirurgia

Aquando do diagnóstico a média de valor da calcitonina (CT) foi de 2243,24 pg/mL ( $\pm$  4352,86), com mediana 489 e intervalo interquartis 1158,5. Após 3 meses da cirurgia inicial, o valor médio da calcitonina foi de 985,33 pg/mL ( $\pm$ 4588,46), a mediana foi 11,2, o intervalo interquartis 108,02 e a média do valor sérico de CEA foi de 67,21 ng/mL ( $\pm$ 113,42), com mediana 3,6 e intervalo interquartis 3,97. No follow-up realizado 6 meses após a cirurgia, o valor médio da calcitonina foi de 1389,04 pg/mL ( $\pm$ 6642,43), a mediana 8,74 e o intervalo interquartis 153,2, sendo que para os valores de CEA sérico, a média foi de 57,38 ng/mL ( $\pm$ 73,73), a mediana 2,7 e o intervalo interquartis foi 2,7. No que diz respeito à evolução das variáveis calcitonina e CEA verificou-se uma diminuição da calcitonina e do CEA sérico como se pode observar na Tabela 3.

Da aplicação do teste de Wilcoxon para duas amostras dependentes, CT ao diagnóstico e CT 3 meses pós-cirurgia, observou-se um efeito positivo do tratamento resultando uma diminuição estatisticamente significativa ( $p$ <0,001) da calcitonina sérica. Considerando a comparação entre o valor de CT ao diagnóstico e CT 6 meses após cirurgia, verificaram-se diferenças estatísticas significativas ( $p$ <0,001), verificando-se um efeito positivo do tratamento com a diminuição estatisticamente significativa da calcitonina sérica (Tabela 4). No entanto a comparação para o follow-up entre os 3 e 6 meses não mostrou diferenças estatísticas significativas ( $p$ =0,658).

Da aplicação do teste de Sinais para a comparação das variáveis “CEA sérico 3 meses pós-cirurgia” e “CEA sérico 6 meses pós-cirurgia” não se observaram diferenças estatísticas significativas (Tabela 4).

O tamanho médio do tumor foi 28,52 mm. Dos doentes avaliados 48,3% apresentaram envolvimento do lobo direito, 27,6% tinham envolvimento do lobo esquerdo e 24,1% apresentaram envolvimento do lobo direito juntamente com o lobo esquerdo.

O tratamento cirúrgico foi realizado em 100% dos doentes, tendo sido verificada a tireoidectomia total em 27 doentes (93,1%) e hemitireoidectomia em 2 doentes (6,9%). Foi realizado esvaziamento ganglionar em 79,3% dos doentes no momento da cirurgia inicial (Tabela 5).

**Tabela 5.** Análise descritiva para o tratamento cirúrgico, características histológicas e estadiamento TNM (AJCC 8ª edição) do CMT.

	n	Percentagem (%)
Cirurgia	29	100
Tireoidectomia total	27	93,1
Hemitireoidectomia	2	6,9
Resseção ganglionar	23	79,3
Necrose	1	3,4
Invasão linfática	2	6,9
Invasão vascular	20	69,0
Invasão perineural	5	17,2
Invasão extra-tiroideia	11	37,9
Margem livre de doença	22	75,9
N0 <sup>a</sup>	11	37,9
N1 <sup>b</sup>	18	62,1
N1a <sup>c</sup>	1	3,4
N1b <sup>d</sup>	17	58,6
M0 <sup>e</sup>	22	75,9
M1 <sup>f</sup>	7	24,1
Estádio I	5	17,2
Estádio II	6	20,7
Estádio IVA	11	38,0
Estádio IVB	7	24,1

a. sem metástases ganglionares regionais;

b. presença de metástases ganglionares;

c. metástases no nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeo);

d. metástases ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I, II, III, IV ou V), retrofaringeas ou mediastínicas superiores (nível VII);

e. sem metástases à distância;

f. presença de metástases à distância.

No que concerne às características histológicas, 3,4% dos doentes apresentaram necrose, 6,9% apresentaram invasão linfática, 69% apresentaram invasão vascular, 17,2% apresentaram invasão perineural e 37,9% apresentaram invasão extra-tiroideia. Relativamente às margens cirúrgicas, 75,9% dos doentes apresentaram margens cirúrgicas livres de doença (Tabela 5).

Quanto à presença de metástases representada na Tabela 5, verificou-se que 18 doentes (61,7%) apresentavam metástases ganglionares regionais, e destes, 1 doente revelava metástases no nível VI (classificado como N1a da classificação TMN do carcinoma medular da tiroide, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição) e 17 doentes tinham presença de metástases ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I, II, III, IV ou V), retrofaringeas ou mediastínicas superiores (nível VII) classificado como N1b de acordo com o estadiamento TNM. Relativamente à existência de metástases à distância, foram identificadas em 24,1% dos doentes e 75,9% não apresentavam metástases à distância (Tabela 5).

Na amostra do presente estudo, foi possível verificar que a maioria dos doentes integrava o estágio IV (62,1%). Destes doentes 37,9%, (N=11) foram classificados com estágio IVA e 24,1% (N=7) com o estágio IVB. Verificou-se com menor frequência doentes com estágio II (20,7%) e com estágio I (17,2%), como se

pode observar na Tabela 5.

O estudo mostrou que a recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial ocorreu em 27,6% dos doentes (N=8) (Tabela 6).

As taxas de sobrevida obtidas a 2, 4 e 5 anos foram de 72,4%, 31% e 17,2%, respetivamente, como descrito na Tabela 6.

**Tabela 6.** Análise descritiva para recorrência tumoral e sobrevida do CMT.

	n	Percentagem (%)
Recorrência da neoplasia	8	27,6
Sobrevida 2 anos após cirurgia	21	72,4
Sobrevida 4 anos após cirurgia	9	31
Sobrevida 5 anos após cirurgia	5	17,2

## Discussão

O CMT é um tumor raro,<sup>1,7-9</sup> clinicamente caracteriza-se por apresentar manifestações inespecíficas, o que representa um enorme desafio devido à ausência de características que permitam realizar um diagnóstico precoce.<sup>1,3,4,10</sup>

Os nossos dados corroboram os resultados descritos por outros autores como Saltiki *et al*, 2022, Kaliszewski *et al*, 2022, Dabelic *et al*, 2020, Opsahl *et al*, 2019 e Jayakody *et al*, 2018.<sup>1-3,6,10</sup> Mais ainda, os autores depararam-se com obstáculos descritos neste e noutros estudos como as variações dos registos clínicos e o reduzido número de casos, limitando-nos à extrapolação de resultados numa população diferente.

O CMT esporádico está descrito como sendo mais prevalente na 5ª e 6ª década de vida, o que está de acordo com a média de idades deste estudo. Na literatura o CMT hereditário apresenta uma incidência em idades mais jovens, o que não é demonstrado pelo nosso estudo, esta variação poderá estar provavelmente condicionada pelo reduzido número de casos de CMT hereditário na presente investigação.<sup>3,11</sup>

A distribuição por sexo também vai de encontro com os valores obtidos por outros autores (e.g. Wu *et al*, 2022; Szabo Yamashita *et al*, 2022; Jassal *et al*, 2022; Fanget *et al*, 2021; Jayakody *et al*, 2018; e Kuo *et al*, 2018).<sup>6,9,11-14</sup>

Do ponto de vista genético no nosso estudo, a maioria dos doentes (89,7%) apresentou CMT esporádico e os restantes 10,3% apresentaram CMT hereditário, reforçando os dados descritos por outros autores, nomeadamente Wu *et al*, 2022, Jassal *et al*, 2022 e Choi *et al*, 2018.<sup>9,13,15</sup>

O surgimento das manifestações apresentadas aquando do diagnóstico de CMT associa-se geralmente ao aparecimento de um nódulo tiroideu palpável, que pode ser assintomático ou associar-se a sintomas compressivos. Adicionalmente, podem surgir manifestações sistémicas associadas à secreção hormonal aumentada o que vai de encontro com os estudos de vários autores.<sup>5,8,13</sup> No presente estudo a massa palpável foi o sintoma mais frequente, sendo que as manifestações compressivas como a disфония, a dor na região cervical e a pressão na região cervical ocorreram com menor frequência, devendo-se muito provavelmente ao reduzido número de elementos na amostra ou pelo facto dos sintomas compressivos associados ao “efeito de massa” estarem presentes em fases mais avançadas desta neoplasia, o que também é corroborado pelos autores anteriormente citados.

Na avaliação inicial dos doentes foram detetados valores aumentados de CT. De acordo com a Associação Europeia da Tiroide (ETA), a elevação dos valores da CT deve levantar a suspeita de CMT. Após a cirurgia de resseção da neoplasia da tiroide o presente estudo demonstrou uma melhoria laboratorial com a diminuição

dos valores de CT. Destaca-se também a existência de valores elevados de CT após tratamento cirúrgico em alguns doentes.

O CEA, por ter baixa especificidade não tem utilidade para a avaliação laboratorial inicial, no entanto, é um biomarcador importante para avaliar a progressão da doença clinicamente evidente e para monitorizar o doente após tiroidectomia total. Na presente investigação foi possível verificar a redução dos valores de CEA em 62,1% dos doentes, em 17,2% dos doentes os valores de CEA encontram-se elevados.

A presença de valores elevados de CT e de CEA após a cirurgia pode indicar doença persistente ou recorrente, muitas vezes confinada aos gânglios cervicais, ou pode dever-se ao facto destes marcadores demorarem tempo a estabilizar. Apesar de alguns estudos descreverem 3 meses, existe alguma controvérsia relativamente ao tempo em que os níveis de CT e de CEA demoram a estabilizar e na nossa investigação temos uma reavaliação após 3 e 6 meses, que vai ao encontro de outros estudos, nomeadamente Wu *et al*, 2022, Leimbach *et al*, 2021, Kim *et al*, 2021, Larouche *et al*, 2019 e Wells *et al*, 2015.<sup>5,7,13,16,17</sup>

A redução dos valores de CT e de CEA, verificada neste estudo pode dever-se à experiência do cirurgião assim como ao êxito da cirurgia, obtendo margens de segurança livres de doença. O presente estudo decorreu num centro de referência terciário, especializado na área da oncologia, o que pode favorecer a abordagem do CMT, possibilitando um tratamento diferenciado e especializado tal como tem sido observado por outros autores.<sup>2,6,9,12,18</sup>

O único tratamento com intenção curativa é a cirurgia. De acordo com os estudos e *guidelines* mais recentes, deve ser considerada a tiroidectomia total em vez de hemitiroidectomia por se tratar de uma neoplasia multifocal e bilateral na maioria dos casos, e por permitir uma melhoria da sobrevida.<sup>1,17,19</sup> Neste estudo todos os doentes realizaram tratamento cirúrgico, tendo-se obtido margens livres de doença em 75,9% dos doentes. Relativamente à abordagem cirúrgica, foi realizada tiroidectomia total e esvaziamento ganglionar cervical na maioria dos doentes do estudo, o que reforça o descrito na literatura. A elevada suspeita clínica pré-operatória de CMT deve alertar o cirurgião a realizar uma intervenção cirúrgica mais agressiva de forma a otimizar os resultados do tratamento, uma vez que o prognóstico depende em grande parte do êxito da cirurgia.

Aquando do diagnóstico verificou-se que 61,7% dos doentes apresentavam metástases ganglionares. Segundo Jassal *et al*, 2022 e Kuo *et al*, 2018,<sup>9,11</sup> aproximadamente 35%-80% dos doentes tem metástases ganglionares ao diagnóstico, o que corrobora os resultados obtidos, estes valores podem estar relacionados com o elevado número de doentes com doença avançada, já que 62,1% dos doentes analisados apresentam estágio IV. Mais ainda, dos doentes com metástases ganglionares, 58,6% apresentavam pN1b. Isto pode ser explicado pelo facto de ser uma neoplasia com diagnóstico tardio, sendo muitas vezes diagnosticada em estádios avançados, podendo também ser considerado um viés por esta investigação ter sido realizada num centro de referência terciária.

No presente estudo, 24,1% dos doentes apresentaram metástases à distância. Estes dados são consonantes com os resultados descritos por autores como Dabelic *et al*, 2020 e Kuo *et al*, 2018,<sup>3,11</sup> que obtiveram valores entre 7%-23%.

No que concerne à análise histológica segundo alguns autores (e.g. Wu *et al*, 2022; Fanget *et al*, 2021; Thomas *et al*, 2019; Choi *et al*, 2018; Jayakody *et al*, 2018 e Kuo *et al*, 2018),<sup>6,11-13,15,19</sup> a invasão extra-tiroideia e a invasão vascular são as alterações histológicas que surgem com maior frequência. No presente estudo

de 37,9% dos doentes apresentaram invasão extra-tiroideia o que corrobora o descrito por outros autores e 69% dos doentes apresentaram invasão vascular, valor superior ao descrito na literatura, a possível razão para o sucedido pode ser o diagnóstico em estádios mais avançados ou o reduzido número de casos.<sup>6</sup>

No período abrangido pelo estudo apresentado 27,6% dos doentes (N=8) apresentaram recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial. Segundo Callejo *et al*,<sup>20</sup> a recorrência está descrita em mais de 50% dos doentes nos primeiros 4 anos após a cirurgia inicial. Tal tendência não foi corroborada neste estudo, este facto pode estar condicionado pelo reduzido número de casos, pelo curto tempo de seguimento dos doentes ou pela realização de uma terapêutica cirúrgica inicial com esvaziamento ganglionar na maioria dos doentes.<sup>8</sup>

A sobrevida dos doentes com CMT é descrita como sendo de 80%-97% a 5 anos e 75%-88% a 10 anos.<sup>1</sup> No presente estudo, o tempo médio de *follow-up* dos doentes foi 2,9 anos. Assim devido à condicionante temporal, não foi possível avaliar com confiança a sobrevida a 5 e 10 anos o que limita a comparação com a literatura existente. Porém, procedeu-se à avaliação da sobrevida a 2 e a 4 anos, tendo-se obtido os seguintes valores 72,4% e 31%, respetivamente. Uma vez que o espaço temporal é limitado, já que a investigação decorreu entre 2017 e 2022, não nos é possível extrapolar uma relação passível de generalização. Numa perspetiva futura seria importante avaliar a sobrevida dos doentes do presente estudo a 5 e 10 anos de forma a permitir seguir a evolução dos doentes e estabelecer um paralelismo com a literatura existente.

## Conclusão

O CMT é um tumor neuroendócrino maligno raro, cujo conhecimento atual se encontra condicionado pelo reduzido número de casos.

Na amostra em estudo ressalva-se que, apesar do número reduzido de casos, os dados corroboraram o papel fulcral da cirurgia, a morbilidade associada elevada (61,7% com metástases ganglionares, 24,1% com metástases à distância, 27,6% com recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial) e a necessidade de acompanhamento continuado clínico pelo impacto na sobrevida.

Numa perspetiva futura, são necessários mais estudos a longo prazo, a fim de consumir as novas técnicas e melhor compreender a influência dos vários fatores na evolução do CMT. É essencial incentivar a investigação nesta área ainda pouco conhecida de modo a criar estratégias que permitam desenvolver a capacidade de diagnóstico, de tratamento e de sobrevida destes doentes.

## Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SJ, SA and ZC: Contributed equally to this study and were responsible for the study conception and design, data collection, data analysis and interpretation and drafting the article.

SJ and SA: Were responsible for data collection.

SJ, SA and ZC: Was responsible for study conception and design.

SJ, SA and ZC: Was responsible for study conception and design and for critical revision of the manuscript.

SJ, SA and ZC: Were responsible for critical revision and for important intellectual content.

All authors approved the final version to be published.

SJ, SA e ZC: Contribuíram igualmente para este estudo e foram responsáveis pela conceção e desenho do estudo, recolha de da-

dos, análise e interpretação dos dados e redação do artigo.

SJ e AS: Foram responsáveis pela recolha de dados.

SJ, SA e ZC: Foi responsável pela conceção e desenho do estudo.

SJ, SA e ZC: Foi responsável pela conceção e desenho do estudo, pela revisão crítica do conteúdo.

SJ, SA e ZC: Foram responsáveis pela revisão crítica e pelo conteúdo intelectual importante.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? *Cancers*. 2022;14:3643. doi:10.3390/cancers14153643
- Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, Aas T, Brauckhoff K, Hagen AI, et al. Trends in diagnostics, surgical treatment, and prognostic factors for outcomes in medullary thyroid carcinoma in Norway: a nationwide population-based study. *Eur Thyroid J*. 2019;8:31-40. doi:10.1159/000493977
- Dabelic N, Jukic T, Fröbe A. Medullary thyroid cancer – feature review and update on systemic treatment. *Acta Clin Croat*. 2020;59:50-9. doi:10.20471/acc.2020.59.s1.06
- Ceolin L, Da Silveira Duval MA, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: Advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R499-R518. doi:10.1530/ERC-18-0574
- Leimbach RD, Hoang TD, Shakir MK. Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*. 2021;99:422-32. doi:10.1159/000515373
- Jayakody S, Reagh J, Bullock M, Aniss A, Clifton-Bligh R, Learoyd D, et al. Medullary thyroid carcinoma: survival analysis and evaluation of mutation-specific immunohistochemistry in detection of sporadic disease. *World J Surg*. 2018;42:1432-9. doi:10.1007/s00268-018-4551-8
- Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezzat S. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Curr Oncol*. 2019;26:389-94. doi:10.3747/co.26.5553
- Pavlidis E, Sपालιδis K, Chatzinikolaou F, Kesiosoglou I. Medullary thyroid cancer: Molecular factors, management and treatment. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61:681-6. doi:10.47162/RJME.61.3.06
- Jassal K, Ravintharan N, Prabhakaran S, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Preoperative serum calcitonin may improve initial surgery for medullary thyroid cancer in patients with indeterminate cytology. *ANZ J Surg*. 2022;92:1428-33. doi:10.1111/ans.17690
- Saltiki K, Simeakis G, Karapanou O, Alevizaki M. Management of endocrine disease: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *Yonsei Gakkai Shi*. 2022;187:R53-63. doi:10.1530/EJE-22-0312
- Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg*. 2018;153:52-9. doi:10.1001/jamasurg.2017.3555
- Fanget F, Demarchi MS, Maillard L, Lintis A, Decaussin M, Lifante JC. Medullary thyroid cancer outcomes in patients with undetectable versus normalized postoperative calcitonin levels. *Br J Surg*. 2021;108:1064-71. doi:10.1093/bjs/znab106
- Wu X, Li B, Zheng C. Clinical characteristics, surgical management, and prognostic factors of medullary thyroid carcinoma: a retrospective, single-center study. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221078435. doi:10.1177/15330338221078435
- Szabo Yamashita T, Rogers RT, Foster TR, Lyden ML, Morris JC, Thompson GB, et al. Medullary thyroid cancer: What is the optimal management of the lateral neck in a node negative patient at index operation? *Surgery*. 2022;171:177-81. doi:10.1016/j.surg.2021.04.052
- Choi JB, Lee SG, Kim MJ, Kim TH, Ban EJ, Lee CR, et al. Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma. *Medicine*. 2018;97:e9686. doi:10.1097/MD.00000000000009686
- Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab*. 2021;36:514-24. doi:10.3803/ENM.2021.1082
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
- Zhu Q, Xu D. Correlation between preoperative ultrasonic features of medullary thyroid carcinoma and postoperative recurrence. *BMC Cancer*. 2021;21:344. doi:10.1186/s12885-021-07953-y
- Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26:338-44. doi:10.3747/co.26.5539
- Callejo IP, Brito A, Zagalo CM, Santos JR. Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:435-43. doi:10.1007/s12094-006-0198-2