

UMA PERSPECTIVA CLÍNICA SOBRE A UTILIDADE DA CALCITONINA E DO ANTIGÊNIO CARCINOEMBRIÓNARIO NA ABORDAGEM DO CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE – REVISÃO DA LITERATURA

Daniela Magalhães^{1,2}, Eduardo Vinha^{1,2}, Davide Carvalho^{1,2,3}

RESUMO

O carcinoma medular da tiroide (CMT) é um tumor neuroendócrino raro com origem nas células C ou parafoliculares da tiroide. Metastização ganglionar é frequente, obtendo-se taxas de cura reduzidas assim que a doença se estende para além da glândula tiroide. Apenas a ressecção cirúrgica completa do tumor em fase inicial da doença oferece possibilidade de cura. Deste modo, o diagnóstico precoce e atempado desta patologia constitui um desafio clínico e é de importância crucial ao prognóstico da doença.

As células C secretam uma diversidade de péptidos e hormonas, entre os quais a calcitonina e o antigénio carcinoembriónico (CEA) constituem biomarcadores tumorais estabelecidos para o CMT.

O presente artigo oferece uma revisão da literatura publicada procurando avaliar a importância e utilidade destes marcadores no diagnóstico inicial de CMT, o seu papel na decisão da estratégia cirúrgica a adotar, bem como o seu interesse na monitorização da progressão da doença.

PALAVRAS-CHAVE: CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE, CALCITONINA, ANTIGÊNIO CARCINOEMBRIÓNARIO

A CLINICAL PERSPECTIVE ON THE UTILITY OF CALCITONIN AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN FOR THE MANAGEMENT OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA - A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a neuroendocrine tumor of parafollicular or C-cells of thyroid.

There is a high prevalence of lymph node metastases, yielding low rate of cure once disease spreads beyond the thyroid gland. Only a complete surgical resection of the tumor in the early phase of the disease can offer the chance of cure. Thus, the early diagnosis of this disease is a clinical challenge and is of crucial importance for prognosis. Thyroid C-cells elaborate a number of peptides and hormones of which calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) are established markers of MTC. This article offers a review of the published literature trying to evaluate the importance and usefulness of these markers in the early diagnosis of MTC, its role in the surgical strategic decision, as well as their interest in monitoring progression of the disease.

KEY-WORDS: MEDULLARY THYROID CARCINOMA, CALCITONIN, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 30-04-2015 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 07-08-2015

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular da tiroide (CMT) é um tumor raro, representando 3-10% de todas as neoplasias da tiroide.¹⁻⁶

A maioria dos casos são esporádicos, surgem entre a quinta e a sexta décadas de vida⁷⁻⁹, com ligeiro predomínio no sexo feminino (58%)^{7,10}, manifestando-se na forma de um nódulo cervical palpável ou de um nódulo tiroideu solitário.^{8,9} Cerca de 25% dos casos são de origem genética.^{2,5,7,9-13}

As formas hereditárias são de transmissão autossómica dominante e em virtualmente todos os casos estão presentes mutações germinativas do proto-oncogene RET.^{3,8,14} Mutações somáticas do mesmo gene são encontradas em até 50% dos casos esporádicos.^{3,7,14} O gene RET localiza-se no cromossoma 10q11.2 e codifica um recetor tirosina quinase transmembranar expresso à superfície das células derivadas da crista neural.^{7,9,14} Mutações deste gene resultam em ganho de função, isto é, há uma ativação constitutiva do recetor tirosina quinase, resultando no crescimento celular desregulado e numa maior resistência à apoptose.¹⁵

Existem duas formas principais de apresentação familiar possíveis: a neoplasia endócrina múlti-

pla do tipo 2A (MEN2A) e a neoplasia endócrina múltipla do tipo 2B (MEN2B). A primeira é subdividida em quatro variantes: MEN2A clássica caracterizada pela presença uniforme de CMT, e pela ocorrência variável de feocromocitoma, hiperparatiroidismo primário ou ambos; MEN2A com líquen cutâneo amilóide (Fig1); MEN2A com doença de Hirschprung; e carcinoma medular da tiroide familiar (CMTF) representada por famílias ou indivíduos isolados portadores de mutação germinativa do gene RET que desenvolvem CMT sem feocromocitoma nem hiperparatiroidismo primário.¹⁴ A MEN 2B é definida pela presença constante de CMT e neuromas múltiplos das mucosas e pela manifestação variável de feocromocitoma, ganglioneuromatose intestinal e fenótipo marfanóide.¹⁵

O sistema de classificação de risco para o CMT hereditário definia originalmente as mutações RET nas categorias A, B, C e D de gravidade crescente. A revisão atual das recomendações da Associação Americana de Tiroide (ATA) reorganizou este sistema em três grupos principais: muito alto risco (correspondente à categoria D) que inclui os casos de MEN2B com a mutação M918T; alto risco (categoria C) que inclui os casos de MEN2A com a

1. SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DO CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, PORTO

2. INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DO PORTO

3. FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO, PORTO



FIGURA 1 LESÃO CUTÂNEA DA REGIÃO DORSAL CONSISTENTE COM O DIAGNÓSTICO DE LIQUEN CUTÂNEO AMILÓIDE EM DOENTE COM A MUTAÇÃO C634 DO EXÃO 11 DO GENE RET.

mutação C634; e risco moderado (que agrupa as categorias A e B) que envolve todos os casos de CMT hereditário com mutações do gene RET que não as dos codões 918 e 634.¹⁴ O CMT é geralmente mais agressivo na MEN2B,^{7,8,15} seguindo-se, por ordem decrescente de agressividade, o CMT esporádico, o CMT da MEN2A e o CMTF.¹⁵

Em até 20% dos doentes com CMT esporádico e em quase todos os doentes com CMT hereditário (97%) está presente doença tiroideia bilateral e multifocal.¹⁰ O CMT exibe frequente envolvimento ganglionar, quer do compartimento central, quer dos compartimentos ganglionares laterais do pescoço, com taxas de metastização globais de 14-86% e 11-93%, respetivamente.¹⁴ Aquando do diagnóstico, metastização à distância está presente em 10 a 15% dos casos.^{9,14} Os locais que constituem mais frequentemente sede de metastização incluem o mediastino, fígado (45%), osso (45%) e pulmão (33%).^{4,7,9,14,16} O CMT raramente metastiza para o cérebro, mama, pele e próstata.^{4,7,14,16}

O CMT tem origem nas células C ou parafoliculares da tiroide.^{2,3,5-16} Estas segregam uma diversidade de péptidos e hormonas incluindo: a calcitonina^{7-9,11,12,14-18}, o antígeno carcinoembrionário (CEA)^{8,9,14,15,17,18}, a cromogranina A^{8,9,14,17}, a corticotrofina (CRH)⁹, a hormona adrenocorticotrófica (ACTH)¹⁴, a hormona estimulante do β-melanócito¹⁴, a histaminase^{14,15}, a neurotensina¹⁴, a somatostatina^{9,14}, o péptido intestinal vasoativo⁹, a serotonina⁹⁻¹⁵, e prostaglandinas.¹⁵ De todos estes produtos, a calcitonina e o CEA constituem os marcadores tumorais mais importantes de CMT¹⁴.

O presente artigo oferece uma revisão acerca da importância e utilidade dos biomarcadores tumorais no CMT, procurando fornecer uma perspetiva clínica da sua utilidade e segurança no diagnóstico, tratamento e monitorização desta doença.

A CALCITONINA E O ANTIGÉNIO CARCINOEMBRIÓNÁRIO

A calcitonina não é específica do CMT. Os níveis séricos desta hormona podem surgir elevados numa diversidade de outras patologias, nomeadamente: na hiperplasia de células C^{3,18,19}; no carcinoma papilar e folicular da tiroide^{19,20}; na tiroidite autoimune^{14,19,20}; em tumores neuroendócrinos não tiroideus^{5,10,14,18-20}; em tumores da mama^{8,20}, pâncreas^{8,20}, pulmão^{8,14,20}, próstata¹⁴ e glândula suprarrenal²⁰; na hipercalcemia secundária a hiperparatiroidismo ou outras condições^{14,19}; na doença renal crónica^{5,6,8,14,19}; na mastocitose¹⁴; na hipergastrinemia^{6,19}; em infeções bacterianas^{14,20}; e na presença de anticorpos heterofílicos^{5,6,11,14}.

Por outro lado, vários fármacos têm vindo a demonstrar poder aumentar os níveis séricos desta hormona. O exemplo clássico é o do omeprazol e de outros inibidores da bomba de prótons que demonstram aumentar os níveis séricos de calcitonina ao fim de 2 a 4 meses de terapêutica^{6,19,20}. Outros incluem os glicocorticóides, os beta-bloqueadores, a glicagina, o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), o enteroglucagon, e a pancreozimina¹⁹.

O sexo, a idade, os hábitos pessoais do doente e a prática de atividade física também podem influenciar a síntese e/ou secreção de calcitonina. Os níveis séricos de calcitonina tendem a ser mais elevados nos homens do que nas mulheres dado os primeiros possuírem, na generalidade dos casos, maior massa de células C^{14,19}. O valor sérico de calcitonina está marcadamente elevado nas crianças com menos de 3 anos de idade e sobretudo antes dos 6 meses.¹⁴ Os idosos, por sua vez, tendem a apresentar valores mais baixos.¹⁹ A calcitonina pode surgir elevada no tabagismo^{5,6,8} e no etilismo⁶. A prática de exercício físico também pode induzir uma elevação discreta desta hormona.¹⁹

Todos estes possíveis confundidores devem ser considerados para uma interpretação correta do valor de calcitonina. A pentagastrina e o cálcio endovenoso são secretagogos potentes da calcitonina, aumentando a sensibilidade do doseamento desta hormona.^{10,14,20} Raramente as situações anteriormente enunciadas se associam a um teste de estimulação positivo existindo, no entanto, um subgrupo pequeno de doentes no qual isso se pode verificar. Estes apresentam frequentemente doença nodular da tiroide, tiroidite ou outra neoplasia da tiroide que não CMT. Particularmente nos dois últimos casos, a presença de inflamação do tecido tiroideu, quer global no caso da tiroidite, quer local e perineoplásica no caso da neoplasia, parece dimi-

nuir o limiar eletrofisiológico de estimulação das células C, explicando o aumento mais marcado dos níveis séricos de calcitonina pós-estimulação.²⁰ Isto levanta a possibilidade de falsos positivos e coloca o risco de estes doentes serem submetidos a tratamentos invasivos desnecessários.

A **Tabela 1** sumariza as causas possíveis de hiper-calcitoninemia que podem conduzir à suspeição errada de um CMT.

Paradoxalmente, a hipercalcemia, quando crónica, também pode condicionar um valor de calcitonina falsamente diminuído. A exposição persistente a níveis séricos de cálcio elevados leva ao consumo das reservas tiroideias de calcitonina, diminuindo quer os seus níveis séricos basais, quer os valores em reposta ao teste de estimulação.¹⁶ Outra causa de falsos negativos é o efeito de Hook.^{11,13,14} Neste último caso, a elevada concentração de calcitonina na corrente sanguínea causa a saturação completa dos anticorpos utilizados nos imunoensaios.¹⁴

Para adequada interpretação do doseamento sérico de calcitonina deve-se ter ainda em consideração que pode existir variabilidade considerável dependendo do teste comercial utilizado pelo que se recomenda que os doseamentos para um doente em particular sejam executados sempre com o mesmo teste antes e depois da tireoidectomia, devendo o laboratório notificar os profissionais de saúde sempre que houver alteração do teste utilizado.¹⁴

O CEA é também um marcador útil na avaliação do CMT. Também este não é específico de CMT e surge elevado numa diversidade de outras neoplasias, nomeadamente colorrectais, do pâncreas, da mama e das glândulas salivares.^{3,8,14,21} Para além disso, pode estar falsamente elevado na doença inflamatória intestinal^{8,14}, na doença pulmonar benigna¹⁴, na presença de anticorpos heterofílicos¹⁴, e no tabagismo^{8,14}.

O CEA não apresenta elevação dos níveis séricos com o teste de estimulação com cálcio ou penta-gastrina pelo que alguns autores consideram-no um marcador tumoral sem utilidade no diagnóstico precoce de CMT.¹⁴ No entanto, este marcador revela-se particularmente útil no CMT metastático pouco diferenciado. Nestes casos, as células tumorais podem perder a capacidade de secreção hormonal por desdiferenciação, determinando níveis de calcitonina não elevados ou inapropriadamente normais.⁷ O diagnóstico é suportado pela documentação de elevação desproporcional do CEA e por exame imunocitoquímico da lesão.¹⁴

Apesar de pouco específica, a calcitonina constitui um marcador sensível de CMT.^{2,7,10,16-17,20} A sua utilidade como biomarcador é realçada por

vários autores e investigadores que recomendam a sua utilização em diferentes momentos na abordagem do doente com CMT: **(1)** no diagnóstico inicial^{2,5-8,10,13,16,17,22}; **(2)** na decisão do momento para tireoidectomia profilática em indivíduos com mutação germinativa do gene RET^{1,14}; **(3)** como método auxiliar na tomada de decisão da estratégia cirúrgica a adotar²²; e **(4)** no seguimento dos doentes após cirurgia para deteção de doença residual ou recorrente.^{6,8,13,16,17,22} Também o CEA já demonstrou utilidade na avaliação da progressão de doença em doentes com evidência clínica de CMT, bem como na monitorização destes doentes após tireoidectomia.¹⁴

TABELA 1 CAUSAS DE HIPERCALCITONINEMIA.

| | |
|-------------------------------|--|
| Fisiológicas | Sexo Idade |
| Comportamentais | Tabagismo Alcoolismo Atividade física |
| Laboratoriais | Presença de anticorpos heterofílicos Alteração do teste de doseamento |
| Iatrogénicas | Inibidores da bomba de protões Glicocorticóides Beta-bloqueadores Glicagina CGRP Enteroglucagon Pancroezimina |
| Doenças tiroideias | Hiperplasia das células C Carcinoma papilar Carcinoma folicular Tiroidite autoimune |
| Doenças não-tiroideias | Tumores neuroendócrinos não tiroideus Neoplasias Mama Pâncreas Pulmão Próstata Glândula suprarrenal Hipercalcemia* Doença renal crónica Mastocitose Hipergastrinemia Infeções bacterianas |

* A HIPERCALCEMIA QUANDO CRÓNICA PODE, PARADOXALMENTE, DETERMINAR REDUÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CALCITONINA.

DIAGNÓSTICO INICIAL DE CMT

Estudos prospetivos europeus recomendam o doseamento periódico da calcitonina no seguimento de doentes com doença nodular tiroideia. Os autores alegam que o valor sérico de calcitonina poderá auxiliar no diagnóstico atempado de CMT, com uma frequência de 1 caso em cada 200 a 300 nódulos, permitindo identificar os doentes que beneficiam de tratamento cirúrgico precoce, e melhorando desta forma o seu prognóstico.¹⁰ A mesma opinião foi partilhada pela Associação Europeia de Tiroide (ETA) que, em 2006, publicou uma declaração de

consenso onde recomendava esta abordagem.⁵ A ATA, pelo contrário, nunca assumiu uma posição perentória a favor ou contra o rastreio da calcitonina nos doentes com nódulos tiroideus.⁵ Mais tarde, a ETA, em colaboração com a Associação Americana de Clínicos Endocrinologistas (AAACE) e com a Associação Italiana de Médicos Endocrinologistas (AME) atualizou as suas recomendações declarando uma opinião menos extremista e aconselhando o doseamento mandatório apenas quando o CMT é especificamente suspeitado e/ou quando existe história familiar de CMT.⁵

São vários os argumentos contra a utilização da calcitonina como teste de rastreio de CMT em doentes com doença nodular tiroideia: a baixa prevalência reportada de neoplasia oculta das células C (0,14%); a reduzida proporção de casos de CMT diagnosticados histologicamente após cirurgia em doentes não selecionados com doença nodular tiroideia e níveis séricos elevados de calcitonina (0,34%); o elevado custo associado; e a indisponibilidade atual do teste de estimulação com pentagastatina em muitos países europeus e, para além disso, a experiência limitada com o teste de estimulação com cálcio endovenoso.¹⁰ Apesar disso, 40% dos CMT diagnosticados após cirurgia em doentes não selecionados com doença nodular tiroideia e elevação dos níveis séricos basais de calcitonina são classificados como pT1a ou microcarcinomas, sendo por isso potencialmente curáveis (10). Para além disso, a realização de dissecação ganglionar cervical sistemática nestes doentes revela já existir metastização ganglionar em até 12% dos casos.¹⁰ Os custos inerentes ao doseamento periódico de calcitonina devem ser, por isso, comparados com aqueles associados a potenciais intervenções cirúrgicas múltiplas, radio- e quimioterapia, ou a outros tratamentos adjuvantes.

Na revisão de 2015 das recomendações da ATA para abordagem do CMT é deixado à consideração do clínico decidir se o doseamento periódico de calcitonina nos doentes com bócio nodular é ou não útil à abordagem destes doentes.¹⁴

Até à data, o doseamento sérico da calcitonina é categoricamente recomendado nos doentes com história familiar de CMT, com citologia sugestiva de CMT, bem como nos candidatos a cirurgia por bócio de forma a prevenir o tratamento cirúrgico incompleto daqueles que recebem o diagnóstico histológico pós-cirúrgico de CMT.⁶

A calcitonina tem dado provas de ser o biomarcador tumoral mais útil no CMT. A elevação duas a três vezes do valor basal com o teste de estimulação é característica, embora não específica, do

CMT.^{14,16,20} Alguns investigadores consideram que dada a elevada sensibilidade dos testes imunoquimioluminométricos utilizados atualmente, a realização do teste de estimulação é desnecessária.¹⁴ Contudo, outros são da opinião que este é útil em determinadas situações específicas, sendo uma delas o rastreio de CMT em doentes com bócio nodular, e ainda na decisão de quando realizar tireoidectomia em crianças portadoras de uma mutação germinativa do gene RET, e na avaliação de doentes com doença persistente/recorrente após tireoidectomia.¹⁴

O doseamento regular de calcitonina tem maior sensibilidade diagnóstica do que o estudo ecográfico periódico ou a citologia de biópsia aspirativa por agulha fina, sobretudo no diagnóstico de microcarcinoma. Uma revisão bibliográfica da literatura publicada até à data revela a opinião partilhada pela maioria dos autores de que valores séricos de calcitonina basais ou estimulados >100 pg/mL são preditivos de CMT, devendo ser disponibilizadas e aplicadas estratégias para investigação e tratamento adequado destes doentes.^{2,5,6,9,16} Em 2013, o painel de investigação da Associação Europeia do Cancro da Tireoide (ETA-CRN) estabeleceu como conclusão que valores basais de calcitonina >100 pg/mL determinam risco substancial de CMT, e que os doentes com valores de 10-100 pg/mL devem realizar o teste de estimulação.^{2,16}

Os níveis séricos de calcitonina parecem demonstrar uma boa correlação com o volume e carga tumoral.^{9,14,17} De uma forma geral, a metastização ganglionar é observada para valores de calcitonina de 10-40 pg/mL e, à distância, deve ser considerada para valores >150 pg/mL e está frequentemente presente para valores >1000 pg/mL.⁹ O risco de metastização à distância é tanto maior quanto mais elevado for o valor sérico de calcitonina.⁴

Alguns autores procuraram avaliar a relevância do doseamento da calcitonina no fluido aspirado por punção biópsia aspirativa com agulha fina (PBA) de nódulos tiroideus em doentes com suspeita de CMT. Boi et al.²³ avaliou retrospectivamente 23 doentes com lesões suspeitas de CMT primário ou metastático e elevação sérica da calcitonina. Um valor elevado de calcitonina no aspirado estava presente em todos os doentes que receberam o diagnóstico final de CMT e o autor propôs o valor limite de 36 pg/mL, correspondendo a três vezes o valor mais elevado de calcitonina no aspirado das lesões benignas. Na presente série de doentes, o valor mais baixo de calcitonina determinado no aspirado dos doentes com CMT foi de 58 pg/mL. Kudo et al.²⁴ executou esta técnica em 5 doentes, tendo obtido o diagnóstico de CMT através do doseamento da

calcitonina no aspirado em todos, enquanto que o exame citológico foi positivo em apenas um. Mas-saro et al.²⁵ avaliou 27 doentes e em nenhum deles foi estabelecido o diagnóstico de CMT através desta técnica, contudo, este autor utilizou diferentes valores de referência. Por último, Trimboli et al.⁶ avaliou uma série de 21 doentes, dos quais 6 apresentaram doseamentos elevados de calcitonina no aspirado, em todos eles tendo sido confirmado o diagnóstico histológico de CMT. Nestes 6 doentes a citologia foi diagnóstica em apenas 3. Uma metanálise de 15 estudos demonstrou que a precisão diagnóstica do exame citológico da PBA em doentes com nódulos de CMT é inferior a 50%.^{5,14}

As recomendações atuais da ATA defendem que todos os nódulos tiroideus com ≥ 1 cm de maior diâmetro devem ser submetidos a PBA e, perante resultados inconclusivos ou sugestivos de CMT, deve ser efetuado doseamento de calcitonina no fluido aspirado, bem como análise imunocitoquímica da amostra.¹⁴ Para além disso, embora a calcitonina sérica constitua de facto o melhor marcador para diagnóstico de CMT esta não localiza o tumor, o que pode ser sugerido através do seu doseamento no fluido aspirado por PBA.⁶ Abraham et al.²⁶ reportou uma série de 5 doentes com o diagnóstico de CMT submetidos a PBA de lesões ganglionares cervicais suspeitas antes de serem submetidos a tratamento cirúrgico. Esta técnica permitiu precisar a localização das metástases ganglionares.

Em casos raros, doentes com CMT avançado apresentam níveis séricos normais ou baixos de calcitonina e CEA. Estes são denominados CMT não-secretores e, não sendo um erro diagnóstico, representam um estado avançado de desdiferenciação, encontrando-se associados a um pior prognóstico.¹⁷ A calcitonina circula na corrente sanguínea em diferentes formas moleculares.¹⁷ Contudo, os testes atualmente utilizados são altamente sensíveis para a forma monomérica da calcitonina.¹⁴ Assim sendo, é possível que formas prematuras, poliméricas ou aberrantes sejam segregadas pelas células dos CMT não-secretores, contudo estas não são doseadas. Nestes casos não existe uma interrupção do processo de síntese de calcitonina mas antes disrupção do mesmo, com defeito nos mecanismos de armazenamento ou secreção.¹⁷ Dada a ausência de marcadores tumorais, estes tumores são frequentemente diagnosticados em fase clinicamente avançada e o diagnóstico só pode ser confirmado por imunocitoquímica.¹⁷

O CMT pode apresentar variabilidade histológica substancial o que dificulta o diagnóstico diferencial com outras neoplasias da tiroide. As células neoplá-

sicas do CMT expressam citoqueratinas, sobretudo a CK7, a CK18 e a NKX2.1, e cromogranina A. Contudo, os marcadores de diagnóstico mais importantes são, também a nível histológico, a calcitonina e o CEA.¹⁴ Perante uma suspeita de CMT deve ser realizada análise imunocitoquímica para determinar a presença destes marcadores e a ausência de tireoglobulina.^{8,14} A coloração imunocitoquímica da calcitonina pode variar em intensidade e extensão, mas a sua ausência deve colocar o diagnóstico de CMT em dúvida. A reatividade para a calcitonina pode estar reduzida nos tumores pouco diferenciados, contudo a reatividade para o CEA é na maior parte das vezes fortemente positiva.¹⁴

TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA NO CMT HEREDITÁRIO

A decisão quanto à idade em que se deve realizar tireoidectomia profilática nos portadores de mutações germinativas do gene RET já não é baseada única e exclusivamente na análise direta do DNA, mas é também guiada pela informação clínica, sendo a mais importante o valor sérico de calcitonina.¹⁴

Nas crianças pertencentes à categoria de muito alto risco, deve ser realizada tireoidectomia quando completado o primeiro ano de vida ou, se possível, antes.¹⁴

Nas crianças incluídas no grupo de alto risco deve ser iniciado rastreio aos 3 anos de idade com exame objetivo, ecografia cervical e doseamento da calcitonina anuais. Deve ser realizada tireoidectomia profilática aos 5 anos de idade, ou mais precocemente se detetada calcitonina aumentada. Se o valor sérico basal de calcitonina for <40 pg/mL, na ausência de evidência de metastização ganglionar ao exame imagiológico e observacional direto do tumor, a tireoidectomia total sem dissecação do compartimento ganglionar central é considerada adequada.¹⁴

Nas crianças abrangidas pelo grupo de moderado risco, o rastreio com exame objetivo, ecografia cervical e doseamento dos níveis séricos de calcitonina anuais deve ser iniciado aos 5 anos de idade. O momento ideal para a tireoidectomia total deve basear-se na documentação de elevação da calcitonina, exigindo uma monitorização semestral/anual destes casos.¹⁴

ESTRATÉGIA CIRÚRGICA

Se a tireoidectomia total com dissecação ganglionar do compartimento central (TT-DGC) é atual e globalmente aceite como estratégia cirúrgica mínima inicial na abordagem do CMT, a dissecação dos

compartimentos ganglionares laterais ipsi- e contralateral ao tumor é menos consensual e frequente tema de controvérsia.^{22,27}

Existe um grande interesse em definir critérios pré- e intraoperatórios que auxiliem na identificação dos doentes que beneficiem da dissecação ganglionar ipsi- ou bilateral, mesmo que na ausência de evidência de envolvimento nodal a esse nível. Este interesse deriva do facto do CMT associar-se, precocemente na sua evolução, a metastização ganglionar, frequentemente oculta e microscópica, de deteção subóptima quer pré-operatoriamente através de ecografia, quer intraoperatoriamente pelo cirurgião, bem como ao facto de qualquer reintervenção cirúrgica implicar maior morbilidade e associar-se a uma taxa mais elevada de complicações cirúrgicas potenciais.

Um dos fatores de prognóstico considerado por alguns autores é o nível sérico basal de calcitonina. Alguns endocrinologistas e cirurgiões, dos quais faz parte a Associação Alemã de Cirurgiões Endocrinologistas, recomendam a dissecação profilática da cadeia ganglionar cervical ipsilateral ao tumor primário quando a calcitonina basal é >20 pg/mL, e sugere a dissecação profilática bilateral quando é >200 pg/mL, mesmo que na presença de uma ecografia cervical normal.²⁷

Uma vez que a presença de doença persistente deverá ser a única fonte possível de calcitonina, em teoria, o doseamento dos níveis intraoperatórios desta hormona poderá auxiliar a determinar a extensão da intervenção cirúrgica. Scheuba et al.^{22,27} documentou, numa série de 30 doentes, que um aumento do nível sérico de calcitonina superior a 21% após estimulação com um bólus de pentagastrina, administrado depois de completada TT-DGC, tinha uma sensibilidade de 80%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) de 100%, valor preditivo negativo (VPN) de 91%, e uma precisão diagnóstica global de 93,3% em prever a presença de metástases ganglionares laterais.

Estes dados significam que este procedimento identificou corretamente 80% dos doentes com remanescentes tumorais pós-TT-DGC, e falhou em reconhecer 20% dos doentes com doença persistente após cirurgia. Mais recentemente, Faggiano et al.^{22,27}, numa série de 20 doentes, demonstrou que uma redução da calcitonina sérica $<50\%$ em relação ao valor pré-cirúrgico mais elevado, doseada 30 minutos após completada a TT-DGC, tem 100% de precisão na predição de doença persistente, nomeadamente de metastização ganglionar lateral, alertando o cirurgião para estender a dissecação a outros compartimentos ganglionares. Por outro lado, o mesmo autor documenta que uma redução da cal-

citonina $>50\%$ possui uma sensibilidade e um VPN de 100%, assumindo que a ressecção tumoral pode ser considerada completa. Em contrapartida, De Crea et al.²⁷ não confirmou estes achados. De uma análise de 26 doentes submetidos a TT-DGC, se a extensão da intervenção cirúrgica se tivesse baseado no doseamento intraoperatório de calcitonina, tal resultaria na ressecção cirúrgica limitada em cerca de um terço dos doentes com doença local residual e em dissecações ganglionares laterais desnecessárias e potencialmente nocivas em cerca de 20% dos doentes curados.

SEGUIMENTO PÓS-CIRÚRGICO

Após a cirurgia, a classificação TMN do tumor, o número de gânglios linfáticos metastizados, os níveis séricos de calcitonina e CEA e os respetivo tempo de duplicação (TD), devem ser utilizados para conjeturar acerca do prognóstico individual de cada doente e para auxiliar a programar o seu seguimento a longo prazo.¹⁴

De acordo com as recomendações da ATA, deve ser obtido doseamento dos níveis séricos de calcitonina e CEA aos 3 meses após a cirurgia. O teste de estimulação também pode ser realizado.¹⁴ Se ambos os valores de calcitonina, basal e estimulado, forem indetetáveis, considera-se que foi alcançada remissão bioquímica completa^{14,28}, e a probabilidade do doente apresentar doença recorrente durante o seguimento é de aproximadamente 3%.¹⁴ Se apenas o valor estimulado for doseável, considera-se que o volume de doença residual é muito pequeno, sendo pouco provável a sua deteção imagiológica ou a sua cura através de terapêutica adicional. Portanto, se o nível sérico de calcitonina basal pós-cirúrgico é <10 pg/mL, o risco de doença persistente, residual ou recorrente é muito baixo, pelo que se consideram desnecessários testes ou exames complementares de diagnóstico adicionais. Deve ser apenas considerada uma ecografia cervical, não com o objetivo de pesquisar doença residual, mas apenas para servir de padrão basal de comparação a exames de seguimento futuros.²⁹ O doseamento de calcitonina e CEA deve ser repetido de 6 em 6 meses durante o primeiro ano, e depois anualmente.¹⁴

Nos casos em que a calcitonina basal após a cirurgia está aumentada mas <150 pg/mL, considera-se que existe doença residual. Esta é comumente locorreional, no entanto também podem estar presentes metástases à distância, embora frequentemente pequenas, em número limitado, e dificilmente detetáveis por estudo imagiológico.²⁹ Existem,

contudo, raros casos de CMT pouco diferenciados cujos portadores exibem níveis de calcitonina limitados apesar de grandes depósitos tumorais. Estes casos podem ser suspeitados pelo doseamento adjuvante do CEA e respetivo TD.²⁹ Se no grupo anterior de doentes a realização da ecografia cervical era opcional, neste grupo é recomendada. Podem ser ainda considerados outros exames imagiológicos para servirem de padrão basal de comparação a exames futuros, bem como estes podem ser deferidos até constatado aumento mais significativo da calcitonina.²⁹ Se o exame objetivo e imagiológico do pescoço for negativo, deve ser repetida avaliação com doseamento da calcitonina e CEA e ecografia cervical semestralmente.¹⁴

Estudo imagiológico sistémico é, por outro lado, mandatário nos doentes com calcitonina sérica ≥ 150 pg/mL, para investigação de metastização à distância.²⁹

A calcitonina constitui assim um marcador altamente sensível de doença persistente ou recorrente, frequentemente indicando a presença de CMT muito antes dos ninhos tumorais serem imagiológicamente detetáveis. Infelizmente, este marcador permanece detetável após a cirurgia numa elevada proporção de doentes e, uma vez que a investigação imagiológica é muitas vezes negativa, sobrevêm dúvidas acerca do *status* de doença de cada indivíduo em particular.²⁸ Daí advém a necessidade de possuímos marcadores que nos auxiliem na estratificação do risco pós-cirúrgico destes doentes. Barbet e colaboradores demonstraram que o TD da calcitonina constitui um preditor independente de sobrevivência, com valor preditivo superior à classificação TNM numa análise multivariável.^{28,30,31} Não obstante isso, alguns doentes apresentam uma sobrevida livre de doença curta apesar de um TD da calcitonina favorável (>1 ano). Por conseguinte, é vantajoso associar o cálculo do TD do CEA de forma a aumentar o valor preditivo destes marcadores. Meijer e colaboradores demonstraram através de uma meta-análise de 10 estudos que a combinação dos TD da calcitonina e do CEA <1 ano corresponde a uma mortalidade e taxa de recorrência de 100%. Em contrapartida, TD de calcitonina e CEA favoráveis e >1 ano associam-se a uma sobrevida de 100% e uma taxa de recorrência de 32% durante o período de seguimento pós-cirúrgico.²⁸

O cálculo do TD baseia-se na premissa de que a síntese destes marcadores por célula tumoral é constante ao longo do curso da doença. Contudo, isto não é verdade em todos os casos, uma vez que durante o processo de desdiferenciação a secreção de calcitonina pode ser relativamente normal ou até

se encontrar diminuída, o que pode acompanhar-se de um aumento na produção de CEA.²⁸ A combinação de um TD da calcitonina favorável e >1 ano com um TD do CEA adverso e <1 ano parece representar um pior prognóstico com 50% de mortalidade e 100% de recorrência, quando comparada com a combinação de um TD da calcitonina desfavorável e <1 ano e um TD do CEA benéfico e >1 ano, com sobrevida associada de 100% e recorrência de 50%.²⁸ Estes achados reforçam a importância da análise simultânea dos TD da calcitonina e do CEA, sendo essencial à adequada estratificação do risco dos doentes com CMT.

Em suma, nos doentes com níveis séricos pós-cirúrgicos de calcitonina e CEA detetáveis e com estudo imagiológico negativo, estes marcadores devem ser doseados de 6 em 6 meses de forma a determinar o TD dos mesmos.^{4,14,29} Se se documentar elevação substancial (superior a 20 a 100%) da calcitonina e/ou do CEA desde o estudo imagiológico prévio, deve ser repetida ecografia cervical e, se calcitonina >150 pg/mL, estudo imagiológico sistémico.²⁹

Nos casos de CMT não secretores é também recomendada a monitorização dos níveis séricos de calcitonina e CEA uma vez que no decurso da evolução da doença estes podem vir a tornar-se secretores.¹⁷

SEGUIMENTO DO DOENTE COM CMT EM TERAPÊUTICA SISTÊMICA

Na doença avançada, não está recomendada quimioterapia convencional dada a sua eficácia limitada e toxicidade significativa. Remissões completas são raras e respostas parciais são reportadas em menos de um terço dos doentes e são geralmente de curta duração.⁹ Para além disso, ao contrário dos carcinomas papilar e folicular da tiroide, o CMT não responde à terapêutica ablativa com iodo 131.¹² Mais recentemente alguns inibidores da tirosina quinase dirigidos ao RET têm vindo a demonstrar resultados favoráveis e encorajadores em ensaios clínicos, com aumento da progressão livre de doença. Tendo em conta estes resultados, foram aprovados o vandetanib em Abril de 2011, e o cabozantinib em Novembro de 2012.^{14,16}

Alguns autores sugeriram que a monitorização periódica dos níveis séricos de calcitonina e CEA podia ser utilizada para avaliação da eficácia terapêutica e resposta do tumor ao tratamento com estes fármacos. Contudo, a maioria dos estudos demonstrou não existir correlação entre as flutuações séricas destes marcadores e a evolução do tumor.

Na maioria dos casos é reportada uma diminuição significativa dos níveis séricos de calcitonina e CEA após iniciação da terapêutica, seguida de flutuações transitórias variáveis, por vezes com picos acima da linha de base, sem correlação com a massa tumoral, e para os quais não existe evidência objetiva ou imagiológica de progressão da doença.^{3,21} A concentração de calcitonina pode variar cerca de 20 a 30% em curtos intervalos de tempo, sem qualquer significado biológico.³ Akeno-Stuart et al.³² propôs que estes fármacos possam inibir diretamente a transcrição do gene da calcitonina, e que a redução inicial dos níveis séricos desta hormona sugeria apenas que o fármaco estaria a atingir o seu alvo e não traduziria o efeito anti-tumoral do mesmo. Desta forma, a calcitonina podia antes ser utilizada para avaliação da farmacodinâmica. São necessários estudos que avaliem se estas flutuações se correlacionam com a suspensão transitória ou redução da dose do fármaco secundária à emergência de efeitos tóxicos adversos.³

Visto que o CMT é de crescimento indolente na maioria dos casos, e dada a toxicidade sistémica inerente ao tratamento com inibidores da tirosina quinase, esta terapêutica deve ser reservada a doentes com doença localmente avançada, irressecável ou com metastização à distância, com evidência radiológica de progressão ou com doença sintomática.⁴ A terapêutica sistémica não deve ser considerada nos doentes com calcitonina e CEA em crescendo mas sem doença metastática documentada, naqueles com doença metastática de baixo volume estável, ou naqueles com TD da calcitonina e do CEA superiores a 2 anos.¹⁴

CONCLUSÃO

A calcitonina e o CEA constituem biomarcadores tumorais úteis ao diagnóstico, abordagem e seguimento do CMT.

A calcitonina é sensível para o CMT e o valor sérico desta hormona correlaciona-se com a carga tumoral. Níveis >100 pg/mL são fortemente preditivos de CMT.

A extensão da ressecção cirúrgica às cadeias ganglionares laterais é frequentemente tema de discussão. Os estudos existentes até à data quanto à utilização da monitorização intraoperatória da calcitonina deixam dúvidas quanto à sua eficácia na predição de ressecção cirúrgica completa e, por isso, a decisão de extensão do procedimento cirúrgico não deve ser baseada nos resultados dessa prova.

O doseamento da calcitonina deve ser realizado 3 meses após a cirurgia. O valor obtido vai determinar a necessidade de investigação imagiológica adicional. Este doseamento deve ser repetido semestralmente para cálculo do TD. O doseamento de CEA deve ser realizado simultaneamente de forma a aumentar o valor preditivo destes testes e a evitar que casos de CMT pouco diferenciados permaneçam ocultos.

Na presença de doença metastática, os doentes poderão ser candidatos a tratamento sistémico com inibidores da tirosina quinase. A calcitonina e o CEA não devem ser utilizados para avaliação da eficácia desta terapêutica uma vez que são frequentes oscilações na concentração destes marcadores que não se correlacionam com a progressão ou regressão do tumor.

REFERÊNCIAS

- Lifante JC, Blanchard C, Mirallié E, David A, Peix JL. Role of preoperative basal calcitonin levels in the timing of prophylactic thyroidectomy in patients with germline RET mutations. *World J Surg*. 2014;38(3):576-81.
- Boschin IM, Torresan F, Toniato A, Zane M, Ide EC, Pennelli G, et al. Incidental medullary thyroid microcarcinoma revealed by mild increase of preoperative serum calcitonin levels: therapeutic implications. *Endocrine*. 2014 Apr;45(3):448-53.
- Postel-Vinay S, Schlumberger M, Soria JC. Tumour markers fluctuations in patients with medullary thyroid carcinoma receiving long-term RET inhibitor therapy: ordinary lapping or alarming waves foreshadowing disease progression? *Ann Oncol*. 2013;24(9):2201-4.
- Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW; European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):5-14.
- Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist*. 2011;16(1):49-52.
- Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(5):394-8.
- Ganeshan D, Paulson E, Duran C, Cabanillas ME, Busaidy NL, Charnsangavej C. Current update on medullary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):W867-76.
- Alapat DV, Ain KB, Sloan DA, Monaghan KG, Karabakhtsian RG. Disparity between tissue and serum calcitonin and carcinoembryonic antigen in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2011;39(2):148-52.
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-83.
- Niederle B. Screening for medullary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg*. 2014;101(13):1625-6.
- Camacho CP, Lindsey SC, Melo MC, Yang JH, Germano-Neto F, Valente Fde O, et al. Measurement of calcitonin and calcitonin gene-related peptide mRNA refines the management of patients with medullary thyroid cancer and may replace calcitonin-stimulation tests. *Thyroid*. 2013;23(3):308-16.
- Erovcic BM, Kim D, Cassol C, Goldstein DP, Irish JC, Asa SL, Mete O. Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2012;23(4):232-42.
- Milman S, Whitney KD, Fleischer N. Metastatic medullary thyroid cancer presenting with elevated levels of CA 19-9 and CA 125. *Thyroid*. 2011;21(8):913-6.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015 Mar 26.
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. Lange, 2013
- Kim HK, Bae WK, Choi YD, Shim HJ, Yoon JH, Kang HC. Serum calcitonin may falsely estimate tumor burden in chronic hypercalcemia: a case of prostatic and multiple bone metastases from medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(3):599-603.
- Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(3):294-300.

18. Hajje G, Borget I, Lebouilleux S, Chougnat C, Al Ghuzlan A, Mirghani H, et al. Early changes in carcinoembryonic antigen but not in calcitonin levels are correlated with the progression-free survival in medullary thyroid carcinoma patients treated with cytotoxic chemotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2012; 31;168(2):113-8.
 19. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(7):699-706.
 20. Lorenz K, Elwerr M, Machens A, Abuazab M, Holzhausen HJ, Dralle H. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(3):403-9.
 21. Kurzrock R, Atkins J, Wheeler J, Fu S, Naing A, Busaidy N, Hong D, Sherman S. Tumor marker and measurement fluctuations may not reflect treatment efficacy in patients with medullary thyroid carcinoma on long-term RET inhibitor therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2256-61.
 22. Faggiano A, Milone F, Ramundo V, Chiofalo MG, Ventre I, Giannattasio R, et al. A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E32-6.
 23. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2115-8.
 24. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N, Hirokawa M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid.* 2007;17(7):635-8.
 25. Massaro F, Dolcino M, Degrandi R, Ferone D, Mussap M, Minuto F, Giusti M. Calcitonin assay in wash-out fluid after fine-needle aspiration biopsy in patients with a thyroid nodule and borderline value of the hormone. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):308-12.
 26. Abraham D, Gault PM, Hunt J, Bentz J. Calcitonin estimation in neck lymph node fine-needle aspirate fluid prevents misinterpretation of cytology in patients with metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(9):1015-6.
 27. De Crea C, Raffaelli M, Milano V, Carozza C, Zuppi C, Bellantone R, Lombardi CP. Is intraoperative calcitonin monitoring useful to modulate the extension of neck dissection in patients with medullary thyroid carcinoma? *World J Surg.* 2014;38(3):568-75.
 28. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, Smit JW. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):534-42.
 29. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612.
 30. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.
 31. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczok S, Skoczylas A, Gubała E, Chorąży A, Gorczewski K, Włoch J, Jarzab B. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid Res.* 2010;3(1):10.
 32. Akeno-Stuart N, Croyle M, Knauf JA, Malaguarnera R, Vitagliano D, Santoro M, et al. The RET kinase inhibitor NVP-AST487 blocks growth and calcitonin gene expression through distinct mechanisms in medullary thyroid cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67(14):6956-64.
-

CORRESPONDÊNCIA:

DANIELA SOFIA CORREIA MAGALHÃESSERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO,
CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO
AL. PROF. HERNANI MONTEIRO, 4200-319 PORTO
DANIELASCMAGALHAES@GMAIL.COM