

PAPEL DA RADIOTERAPIA EXTERNA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE

M^a ADELINA COSTA, OLGA SOUSA, ISABEL AZEVEDO, CARLA CASTRO,
TOMÉ FERNANDES, ÉLIO VIEIRA

Departamento de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Porto.

RESUMO

O carcinoma medular representa 3 a 10% de todas as neoplasias malignas da tiroide. O tratamento de eleição é a cirurgia. A radioterapia externa desempenha um papel fundamental no tratamento da doença residual, quer micro quer macroscópica, nos casos de envolvimento ganglionar cervical e na abordagem da doença irresssecável. Entre 1975 e 1993, 12 doentes com o diagnóstico de carcinoma medular da tiroide foram tratados no Departamento de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia - Centro do Porto. Nove doentes (75%) eram do sexo masculino e 3 (25%) do sexo feminino. As idades variaram entre os 24 e os 80 anos, com mediana aos 43 anos. Todos apresentavam doença residual após a cirurgia, tendo sido submetidos a tratamento com radioterapia externa. Após um período médio de *follow-up* de 55 meses, 8 doentes (66,7%) encontram-se vivos, 5 dos quais sem evidência de doença. A sobrevida média foi de 70 meses, tendo os doentes falecido com metástases à distância. Será objectivo deste trabalho analisar o papel da radioterapia externa no controle local destes tumores, sendo feita ainda uma breve revisão da literatura.

SUMMARY

External beam Radiotherapy in Treatment of Medullary Carcinoma of the Thyroid
Experience of the Department of Radiotherapy of the Portuguese Institute of Oncology in Oporto

Medullary carcinoma of the thyroid represents 3 to 10% of all thyroid cancers. Surgery is the main treatment. External beam radiotherapy has a fundamental role in the treatment of residual disease following surgery, in cases of cervical node involvement, and in unresectable tumors. Between 1975 and 1993, 12 patients with medullary carcinoma of the thyroid were treated at the Department of Radiotherapy of the Portuguese Institute of Oncology in Oporto. Nine of these patients (75%) were male and 3 (25%) female, ranging from 24 to 80 years of age (mean = 43). All of them had residual tumor after surgery and underwent treatment with external beam radiotherapy. The follow-up period ranged from 36 to 180 months, with a median of 78 months; 8 patients (66,7%) are alive, 5 of them show no evidence of disease. Average survival was 70 months, and 4 patients (33%) died with metastatic disease. The aim of this paper is to analyse the role of external beam radiotherapy in local control of these tumors, with a brief review of the literature.

INTRODUÇÃO

Em 1951, *Horn* descreveu um carcinoma caracterizado por sólidos grupos de células regulares; em 1955, *Hazard et al* criaram a designação de **carcinoma medular**, tendo sido definido como entidade clínico-patológica em 1959¹⁻⁸.

Representa 3 a 10% de todas as neoplasias malignas da tiroide^{7,9,10}.

É mais frequente no sexo masculino, e apresenta um pico de incidência aos 40 anos, podendo no entanto surgir em qualquer idade^{1,10-13}.

Tem origem nas células C produtoras de calcitonina que, de resto, é um excelente marcador para estes tipos de tumores^{1,5-8,10}.

O carcinoma medular da tiroide é um tumor de grau moderado de malignidade, cujas células crescem formando sólidos *cachos*, rodeados de estroma denso, o qual contém caracteristicamente substância amiloide, cuja quantidade varia de um tumor para outro e em diferentes locais do mesmo tumor.^{1-3,10,13} Estudos de *Albores-Saavedra* sugerem que a substância amiloide é formada pelas células epiteliais do tumor e pode ser ocasionalmente encontrada nas mesmas (*Vassar & Culling*)¹⁻³. A substância amiloide também pode ser encontrada nas metástases deste tipo de tumor.^{1,2} As células tumorais são arredondadas ou poliédricas e possuem um citoplasma granular e eosinofílico. Diferentes variantes de células e padrões podem ser encontradas no mesmo tumor. Os núcleos são hiper cromáticos e células binucleadas são relativamente frequentes; as mitoses, embora presentes, são esparsas¹⁻³.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como uma massa acinzentada, dura, normalmente bem demarcada, por vezes encapsulada. É frequente a visualização macroscópica de invasão maciça dos vasos sanguíneos¹⁻³.

Podem surgir sob a forma esporádica ou familiar¹⁴⁻¹⁸, a qual ocorre como fazendo parte de um Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo Iia (MEN - Iia), podendo estar associado com feocromocitoma e hiperparatiroidismo. O carcinoma medular da tiroide também pode ocorrer como parte de um Síndrome MEN - Iib, na presença de feocromocitoma, ganglioneuromatose intestinal e deformidades ósseas,^{4,6,7,10-14}.

Apesar da sua raridade, tem sido alvo de estudos intensivos nas duas últimas décadas; contudo, vários pontos permanecem por esclarecer no que diz respeito aos seus factores de prognóstico e orientação terapêutica⁸. No entanto, não restam dúvidas de que a extensão locoregional da doença, bem como a presença de metástases

à distância por altura do diagnóstico afectam adversamente o seu prognóstico^{1,8-15}.

O tratamento de escolha é a Cirurgia, desde que exequível^{8,10,13,15}. A Radioterapia externa tem indicações precisas no tratamento da doença residual, quer microscópica quer macroscópica, bem como no tratamento de metástases, sobretudo ósseas e cerebrais^{8-12,15}.

O objectivo do presente estudo é avaliar o papel da Radioterapia externa pós-operatória no tratamento destes tumores, relatando a experiência do nosso Departamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de tempo compreendido entre 1978 e 1992, foram admitidos no Departamento de Radioterapia do IPOFG - Centro do Porto. 12 doentes com idades compreendidas entre os 24 e os 80 anos (mediana aos 43 anos), com o diagnóstico de carcinoma medular da tiroide.

Foram analisados os seguintes parâmetros: distribuição por idade e sexo, primeiros sintomas, tratamentos efectuados, avaliação da resposta aos tratamentos, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Foi considerada como data limite do *follow-up* Dezembro de 1994.

A avaliação da resposta ao tratamento foi baseada no exame físico e no doseamento seriado da calcitonina sérica.

A Cirurgia foi o primeiro tratamento em todos os casos, consistindo em hemitiroidectomia em cinco doentes, tiroidectomia total e esvaziamento cervical conservador unilateral em cinco casos e tiroidectomia total com esvaziamento cervical bilateral nos restantes dois doentes.

Todos os doentes foram tratados com Radioterapia externa pós-operatória, em dez casos (83%) por tumor residual (seis casos com invasão da traqueia e quatro casos por invasão da cápsula) e em dois casos (17%) por resíduo microscópico.

Apenas dois doentes foram submetidos a Quimioterapia, em casos de metastização pulmonar, que consistiu em 6 ciclos de Adriamicina num caso e 6 ciclos de Adriamicina e Vincristina, seguidos de 3 de Bleomicina no caso restante.

A técnica de Radioterapia consistiu na utilização de campos cervicosupraclaviculares e mediastino anterior, com complemento de dose ao mediastino através de um campo mediastínico posterior (*Figura 1*), 5000cGy a 200cGy / dia, 5 vezes por semana, com fotões de megavoltagem (quatro casos com ⁶⁰Co e oito com acelerador linear de 6MV).

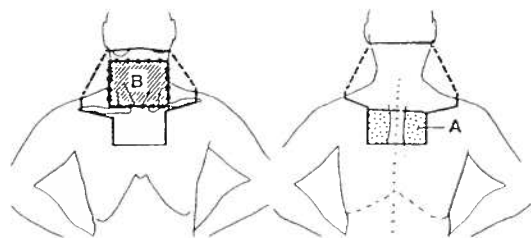


Fig. 1 - Esquema dos campos utilizados no tratamento do carcinoma da tiroide. Em A está demonstrado o campo cervico-mediastínico anterior e em B o campo mediastínico posterior.

RESULTADOS

Nove doentes (75%) eram do sexo masculino e três (25%) do sexo feminino.

Por altura do diagnóstico, o valor da calcitonina sérica encontrava-se aumentado em todos os casos. Nenhum doente apresentava história familiar de carcinoma medular da tiroide ou antecedentes pessoais de MEN; não havia igualmente história de metastização tumoral à distância.

Todos apresentavam clinicamente envolvimento ganglionar cervical, sendo homolateral em dez casos (83%) e bilateral em dois (17%).

O sintoma mais comum na apresentação foi, indiscutivelmente, tumefacção cervical (em dez doentes), seguido de disфонia em um caso e disfagia no caso restante.

O controle local foi atingido em dez casos (83%) e a doença não foi controlada localmente em dois doentes (17%), casos de extensão inicial muito marcada.

Não houve recaída a nível local, tendo havido falência sistémica em sete casos (58%), cinco por metástases pulmonares e dois por metástases ósseas.

O tratamento de Radioterapia foi bem tolerado clinicamente por todos os doentes, com sequelas agudas mínimas (Quadro I), não havendo necessidade de interrupção.

Quadro I - Complicações agudas do tratamento

Tipo	Nº
Eritema / edema	9
Disfagia	6
Enantema / edema	5
Disfonia	5
Dispneia	3
Xerostomia	3
Descamação seca / húmida	2
Diminuição do paladar	1

As complicações tardias encontram-se descritas no Quadro II.

Quadro II - Complicações tardias do tratamento

Tipo	Nº
Pigmentação	5
Fibrose	5
Telangiectasias	1

A sobrevida global foi de 100% aos 2 anos, 68% aos 5 anos e 42% aos 10 anos (Figura 2). A sobrevida livre de doença foi de 82% aos dois anos e 51% aos cinco anos.

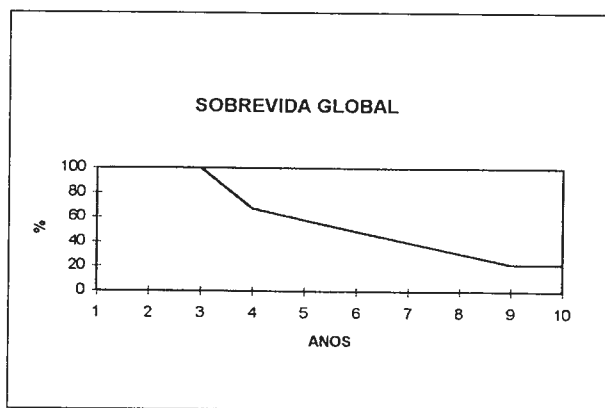


Fig. 2 - Curva de sobrevida global

Actualmente, e com um período médio de follow-up de 78 meses, cinco doentes (42%) encontram-se vivos sem evidência de doença, três (25%) estão vivos com evidência de doença (metástases pulmonares) e quatro doentes (33%) faleceram em consequência da doença. O período médio de follow-up foi de 7 anos e 4 meses no primeiro grupo, 3 anos e 6 meses no segundo e de 6 meses no terceiro.

DISCUSSÃO

Um dos mais importantes factores de prognóstico do carcinoma medular da tiroide é a extensão local da lesão por altura do diagnóstico. Na ausência de metástases à distância, a taxa de sobrevida é de 82% aos cinco anos e 71% aos dez anos.⁸ Vários autores - Chong, Rossi, Rougière, Nguyen et al - relatam que a extensão do tumor aos tecidos subjacentes e/ou envolvimento ganglionar cervical, podem reduzir a taxa de sobrevida em cerca de 20%.^{8,9}

Um estudo de P. Rougier et al relatou que, em doentes com metástases ósseas ou mediastínicas, a Radioterapia externa é o tratamento mais efectivo e proporciona uma palição prolongada em 75% dos casos.⁸

Rougier e Tubiana analisaram estes casos e concluíram que a existência de metástases à distância ao diagnóstico reduz a taxa de sobrevida aos 5 anos de 67% para 48%.⁸

Em todas as séries por nós estudadas, o primeiro trata-

mento foi a Cirurgia, seguida de Radioterapia nos casos de tumor residual micro ou macroscópico e/ou envolvimento ganglionar, havendo pior prognóstico nos grupos tratados apenas por Cirurgia. *Nguyen e Chassard* relataram em 1992, uma taxa de controle local de 70% nos doentes submetidos a Radioterapia externa pós-operatória,⁹ enquanto que estudos da Clínica Mayo revelaram um controle local de 50% nas séries que fizeram apenas Cirurgia¹⁶.

A Radioterapia externa é eficaz no carcinoma medular da tireoide desde que administrada em doses suficientes, sendo capaz de erradicar pequenos focos de tumor residual. Deve ser efectuada em todos os doentes com envolvimento ganglionar cervical, quando não é possível a realização de tratamento cirúrgico ou quando este foi incompleto. A regressão tumoral após a Radioterapia é lenta^{8,15}.

Na nossa casuística, a principal causa de falência foi sistémica.

A Radioterapia externa desempenhou um papel importante no controle loco-regional destes tumores. Esta importância é reforçada se considerarmos a clara correlação existente entre falência local e a ocorrência de metástases à distância.

Contudo, as recorrências podem representar diferentes manifestações de uma doença agressiva, o que alguns autores descrevem como *forma virulenta* do carcinoma medular da tireoide¹⁰.

Os nossos resultados estão de acordo com os descritos na literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. MEISSNER WA, WARREN S: Atlas of Tumor Pathology - Tumors of the Thyroid Gland 1982; 4:96-101
2. ALBORES-SAAVEDRA, ROSE J, IBANEZ, RUSSEL, GREY, DMOCHOWSKI: The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland - staining characteristics, tissue culture and electron microscopic observations. *Lab Invest* 1964; 13:77-93
3. BRAUNSTEIN H, STEPHENS C, GIBSON R: Secretory granules in medullary carcinoma of the thyroid - electron microscopic demonstration. *Arch Path* 1968; 85:306-13
4. ANSARI AN, SIEGEL ME, DeQUATTRO V, GAZARIAN LH: Imaging of medullary thyroid carcinoma and hyperfunctioning adrenal medulla using Iodine - 131 Metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1986; 27:1858-60
5. TISELL LE, HANSSON G, JANSSON S, SALANDER H: Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasising medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986; 99(1):60-6
6. PETURSSON SR: Metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1988; 62:1899-1903
7. ROSSI R, CADY B, MEISSNER W, WOOL M, SEDGWICK C, WERBER J: Nonfamilial medullary thyroid carcinoma. *Am J Sur* 1980; 139:554-60
8. ROUGIER P, PARMENTIER C, LAPLANCHE A et al: Medullary thyroid carcinoma - prognostic factors and treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1983; 9:161-9
9. NGUYEN T, CHASSARD L, LAGARDE P et al: Results of post-operative radiation therapy in medullary carcinoma of thyroid - retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes - The Radiotherapy Cooperative Group. *Rad Oncol* 1992; 23:1-5
10. GREENFIELD LD, LUK KH: Thyroid. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1992:1356-81
11. LINDBERG RD: External Beam Irradiation in Thyroid Cancers. In Fletcher GH, ed. Textbook of Radiotherapy. Philadelphia: Lea & Febiger 1980:384-88
12. DE VITA V Jr, HELLMAN S, ROSENBERG SA, NORTON JA, LEVIN B, JENSEN RT: The Thyroid Gland. In De Vita Vincent, ed. Cancer, Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Saunders 1993: 1333-50
13. URELES AL, CHANG AYC, CONSTINE III LS, SHERMAN CD Jr: Cancer of the Endocrine Glands: Thyroid, Adrenal, and Pituitary. In Rubin P, ed. Clinical Oncology. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1993: 531-39
14. SARRAZIN D, FONTAINE F, ROUGIER P et al: Place de la radiothérapie dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde. *Cancer* 1984; 71(3):200-8
15. HARMER CL: External beam radiotherapy for thyroid cancer. *Ann Radiol* 1977; 20:791-800
16. KEYNES WM, TILL AS: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *J Med* 1971; 40:443-56
17. GORDON PR, HUVOS HG, STRONG EW: Medullary carcinoma of the thyroid gland - a clinicopathologic study of 40 cases. *Cancer* 1973; 31:915-24
18. WILLIAMS E, BROWN CL, DONIACH I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19:103-13