

TUMOR DE COLISÃO DE TIREOIDE PAPILÍFERO E MEDULAR: UM RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Anna Cristina Pires da Luz Doria¹

Talita Alves Harrop²

Kauê Magalhães Castro dos Santos³

Gisele Rocha Lopes⁴

Layla Talissa Costa Ferreira⁵

Willian Alves Costa⁶

RESUMO: Os tumores de colisão na tireoide são extremamente raros, representando apenas 1% das malignidades tireoidianas, e envolvem a coexistência de duas neoplasias histologicamente distintas no mesmo órgão. Este relato descreve o caso de um paciente masculino, 62 anos, com carcinoma papilífero e medular síncrono da tireoide. O exame clínico revelou uma massa cervical anterior assintomática. Estudos de imagem e citologia aspirativa por agulha fina indicaram malignidade, levando à realização de tireoidectomia total. A análise histopatológica e imuno-histoquímica confirmou o diagnóstico de tumor de colisão, com positividade para calcitonina, CEA e marcadores compatíveis com ambos os tipos tumorais. O tratamento envolveu cirurgia radical, com foco na agressividade do componente medular. Devido à raridade desses casos, as diretrizes específicas de manejo são limitadas, ressaltando a necessidade de abordagens individualizadas. O monitoramento a longo prazo, incluindo marcadores séricos e exames de imagem, é essencial para a detecção precoce de recidivas. Este caso destaca a complexidade no manejo de tumores de colisão e a necessidade de mais estudos para estabelecer protocolos baseados em evidências.

1435

Palavras-chave: Tumor de Colisão. Tireoide. Papilífero. Medular. Câncer.

ABSTRACT: Collision tumors in the thyroid are extremely rare, representing only 1% of thyroid malignancies, and they involve the coexistence of two histologically distinct neoplasms within the same organ. This report presents the case of a 62-year-old male with a synchronous papillary and medullary thyroid carcinoma. Clinical examination revealed an asymptomatic anterior cervical mass. Imaging studies and fine-needle aspiration cytology suggested malignancy, leading to a total thyroidectomy. Histopathological and immunohistochemical analyses confirmed the diagnosis of a collision tumor, with immunohistochemistry revealing positivity for calcitonin, CEA, and markers consistent with both tumor types. Treatment involved radical surgery, with considerations given to the medullary component's aggressiveness. Due to the rarity of these cases, specific management guidelines are limited, highlighting the need for individualized approaches. Long-term monitoring, including serum markers and imaging, is essential for early detection of recurrence. This case underscores the complexity of managing collision tumors and calls for further research to establish evidence-based protocols.

Keywords: Collision Tumor. Papillary. Medullary. Cancer.

¹Residente de Cirurgia Geral pela Universidade Federal do Amapá.

²Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Amapá.

³Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Amapá.

⁴Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Amapá.

⁵Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Amapá.

⁶Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Amapá.

INTRODUÇÃO

Os tumores de colisão de tireoide representam uma condição rara, caracterizada pela coexistência de diferentes tipos histológicos de tumores em um único órgão, cada um mantendo sua morfologia e comportamento distintos. Nesses casos, as células neoplásicas de cada tumor não se misturam histologicamente, estando separadas por tecido não tumoral, o que torna o fenômeno de colisão independente e morfologicamente organizado (GUERREIRO *et al.*, 2021; VLAD *et al.*, 2021). Tumores de colisão ocorrem com maior frequência em órgãos como estômago, fígado, glândulas adrenais, pulmões, ovários, rins e cólon; sua manifestação na tireoide, porém, é incomum. Este trabalho relata um caso raro de tumor de colisão de tireoide, composto por carcinoma papilífero e carcinoma medular (FENG *et al.*, 2020).

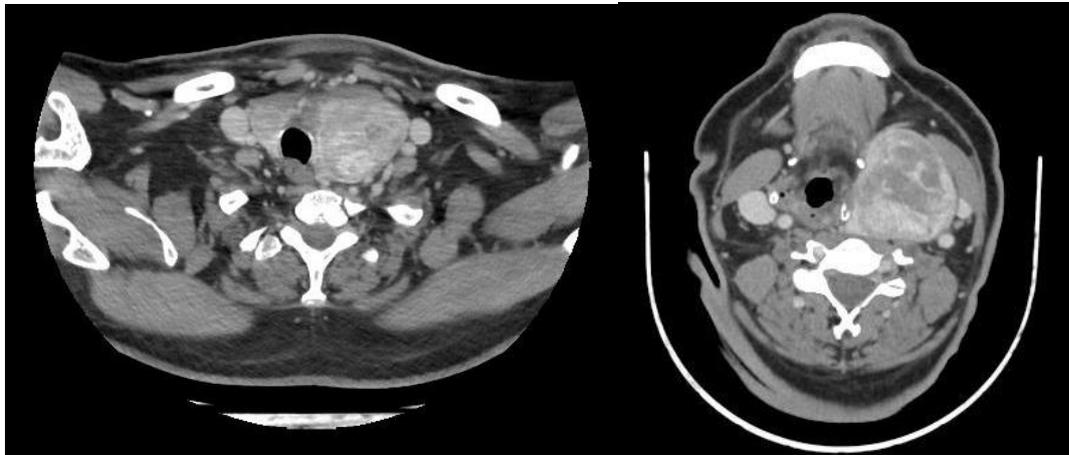
APRESENTAÇÃO DO CASO

O paciente é um homem de 62 anos que foi encaminhado ao Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço devido a um quadro de presença de massa cervical de crescimento progressivo há aproximadamente 1 ano. No exame físico, constatou-se tireoide tópica e de consistência habitual, com uma massa fibroelástica palpável de cerca de 10 cm no lobo esquerdo.

O paciente é hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) e possui um histórico médico de realização de cirurgia curativa para retirada de tumor retroperitoneal há quatro anos, sem intercorrências na ocasião. Além disso, o paciente referiu histórico familiar de câncer de pele em três parentes de primeiro grau, porém sem registro de outro tipo de neoplasia ou doença tireoidiana na família.

A tomografia computadorizada (TC) com contraste endovenoso do pescoço revelou um volumoso nódulo sólido no lobo esquerdo da tireoide, medindo 9,8 x 5,9 x 5,6 cm, com captação heterogênea de contraste, sem infiltração de grandes vasos ou outras estruturas e sem sinais de linfonomegalias cervicais (Figura 1). Foi, então, realizada a obtenção de uma amostra através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), a qual foi classificada como Bethesda V, indicando malignidade. Foi realizada então tireoidectomia total, sem intercorrências e com evolução pós-operatória favorável, sendo solicitadas análise anatomopatológica e imuno-histoquímica da peça.

Figura 1. Tomografia Computadorizada com contraste endovenoso de pescoço revelando Nódulo sólido de tireoide à esquerda medindo 9,8 x 5,9 x 5,6 cm.



Fonte: acervo pessoal

A análise anatomopatológica da peça cirúrgica revelou um carcinoma pouco diferenciado, com áreas de padrões folicular, papilar e de blocos sólidos, associado à infiltração angiolímfática e perineural. A imuno-histoquímica indicou no lobo esquerdo um carcinoma papilífero, predominante em estruturas foliculares e com atipias nucleares significativas (escore 3). No lobo direito, foi identificado um carcinoma medular de tireoide, caracterizado por alta celularidade sólida de células intermediárias e grandes, além de depósitos estromais hialinos amiloides e atipias nucleares acentuadas.

Os marcadores imuno-histoquímicos evidenciaram positividade diferenciada entre os lobos: no lado direito, foram positivos os marcadores AE1/AE3, calcitonina, cromogranina A, galectina-3 (2/3+), sinaptofisina, Ki-67 (3%) e TIF-1 (fraco e focal). No lobo esquerdo, os marcadores foram CK19 (3/3+), galectina-3 (3/3+), HBME-1 (focal, 2/3+) e TIF-1 (difuso).

Na consulta de pós-operatório o paciente trouxe os seguintes exames laboratoriais solicitados: Calcitonina: 15,6 pg/ml, T₄ Livre: 1,0 ng/dl; TSH: 6,7 mUI/L, Anticorpo-tireoglobulina (AC-TG): 1,3 UI/ml e Tireoglobulina: 1,08 ng/ml, e Antígeno Carcinoembrionário (CEA): 2,8 ng/ml. Além disso, o resultado da TC com contraste não apresentou anormalidades significativas ou sinais de linfonodomegalias cervicais. Sendo assim, foi prescrito Levotiroxina de 150mcg e solicitado Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI).

A PCI revelou captação cervical acentuada na região anterior. Sendo assim, foi indicado iodoterapia com dose de 100 Mci. Após a terapia, a nova PCI não apresentou alterações ou sinais de metástase a distância e a USG cervical não revelou sinais de linfonodos suspeitos. Não

houveram alterações nos exames laboratoriais durante o período. O paciente foi orientado a retornar ao serviço em 3 meses com dosagem de marcadores tumorais e exames laboratoriais, e foi encaminhado ao serviço de endocrinologia ambulatorial, porém não compareceu às consultas desde então.

DISCUSSÃO

Os tumores de colisão são lesões neoplásicas raras que ocorrem quando duas ou mais populações celulares distintas, com linhagens celulares e origens genéticas diferentes, coexistem em uma mesma massa ou órgão. Essas populações mantêm zonas de transição histológica claras entre si, sem se fundirem totalmente (HAUGEN *et al.*, 2016; MA *et al.*, 2023). Nos casos de tumores de colisão na tireoide, a prevalência é extremamente baixa, correspondendo a apenas 1% das malignidades tireoidianas (BOJOGA *et al.*, 2021; THOMAS, 2021). A maioria dos casos relatados combina os subtipos de carcinoma papilífero e medular (HAUGEN *et al.*, 2016).

Os tumores de colisão na tireoide representam apenas cerca de 1% de todos os tumores tireoidianos, tornando-se uma ocorrência rara (NEGURA *et al.*, 2023). O perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com este tipo de tumor revela uma faixa etária ampla, variando entre 27 e 84 anos, com idade mediana de 53,4 anos (ABDULLAH *et al.*, 2022). Observa-se também um predomínio em mulheres, em uma proporção aproximada de 2:1 em relação aos homens (ZHANG *et al.*, 2023). Entre as neoplasias tireoidianas, o PTC é o tipo mais comum, enquanto o CMT representa uma menor fração dessas neoplasias.

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT), derivado do epitélio folicular, é considerado uma neoplasia bem diferenciada e representa mais de 90% de todos os carcinomas de tireoide (ROSSI *et al.*, 2005). Já o carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino originado das células parafoliculares (ou células C) da glândula tireoide e se caracteriza pela produção de calcitonina, constituindo cerca de 4% das neoplasias malignas da tireoide (ROSSI *et al.*, 2005). Quando carcinoma papilífero e medular coexistem na mesma glândula tireoide, os tumores podem ser classificados em quatro subtipos:

- I. Tipo I: Tumor verdadeiramente misto, onde CPT e CMT estão intimamente interligados.
- II. Tipo II: Tumor de colisão, com duas neoplasias histologicamente distintas, que se encontram no mesmo local e formam uma massa única (fusão de CPT e CMT).

III. Tipo III: Tumores síncronos, separados por parênquima tireoidiano sadio, localizados no mesmo lobo tireoidiano.

IV. Tipo IV: Tumores síncronos que ocorrem em diferentes lobos tireoidianos ou no istmo. Sendo a classificação atribuída para o paciente do caso. (JAIN *et al.*, 2014; TOYOSHIMA *et al.*, 2021; THOMAS, 2021; ABDULLAH *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

A patogênese dos tumores de colisão na tireoide ainda é um campo de estudo ativo, e três teorias principais foram propostas. A “teoria das células-tronco” sugere que essas lesões surgem a partir de mutações independentes em uma célula precursora pluripotente única. A “teoria da coeção neoplásica” propõe que o desenvolvimento de um primeiro tumor altera o microambiente, facilitando a formação de um segundo tumor. Finalmente, a “teoria da colisão” considera que a presença de dois tumores distintos resulta de eventos aleatórios, seja por gênese local ou por metástase de tumores primários não relacionados, sendo essa hipótese fortalecida pela alta incidência de CPT na população (THOMAS, 2021; ABDULLAH *et al.*, 2022; ZHANG, 2023). No entanto, nenhuma dessas teorias isoladamente é suficiente para explicar a complexa fisiopatologia desses tumores, sugerindo que as teorias se complementam (ABDULLAH *et al.*, 2022; NEGURA *et al.*, 2023).

1439

Estudos genéticos identificaram múltiplos loci de interesse para cada tipo de neoplasia maligna tireoidiana, mas uma mutação genética unificadora para diferentes carcinomas tireoidianos ainda não foi identificada. Tal limitação desafia a “teoria das células-tronco” como explicação única para a origem desses tumores (MA *et al.*, 2023). No entanto, alguns autores apontam para uma possível contribuição do proto-oncogene RET (Rearranged during Transfection) na formação concomitante de carcinomas papilares e medulares, embora ainda faltem evidências conclusivas para suportar essa hipótese (PISHDAD *et al.*, 2020; NEGURA *et al.*, 2023).

Entre os raros casos relatados de tumores de colisão envolvendo CPT e carcinomas oncócitos, observa-se uma possível associação com tireoidite de Hashimoto, embora o papel dessa condição no processo de carcinogênese tireoidiana permaneça controverso (TANG *et al.*, 2017; CRACOLICI *et al.*, 2018). Em resumo, as hipóteses sobre a ocorrência de tumores de colisão tireoidianos incluem a coincidência de eventos, a predisposição de um tumor ao

desenvolvimento de outro, a presença de um fator carcinogênico comum e a possibilidade de origem em células-tronco residuais (VLAD *et al.*, 2021).

Quadro Clínico e Diagnóstico

A apresentação clínica dos tumores de colisão na tireoide geralmente é assintomática ou manifesta-se apenas como uma massa cervical anterior, assim como apresentado pelo paciente do presente relato, dificultando o diagnóstico baseado exclusivamente em achados clínicos (ABDULLAH *et al.*, 2022). No entanto, quando o tumor possui um componente infiltrativo, pode haver uma rápida expansão da massa, resultando em sintomas compressivos, como dor, disfunção das cordas vocais, rouquidão, dispneia e disfagia (LIU *et al.*, 2023). Linfonodos metastáticos podem ser encontrados já no momento do diagnóstico, geralmente contendo apenas uma população de células tumorais. Em alguns casos, no entanto, são observadas metástases linfonodais de colisão, apresentando mais de um tipo celular originado do sítio primário (SADAT ALAVI; AZARPIRA, 2011).

A ultrassonografia (USG) costuma revelar a presença de nódulos hipoeoicos ou extremamente hipoeoicos, com microcalcificações associadas. Contudo, é relevante notar que, em muitos casos, os carcinomas papilíferos associados ao carcinoma medular da tireoide são de natureza microscópica, dificultando a detecção por imagem (ZHANG *et al.*, 2023).

1440

A PAAF é frequentemente eficaz no diagnóstico de CPT ou em casos suspeitos, mas seu valor diagnóstico é limitado em tumores de colisão CPT/CMT. Em geral, esse exame tende a identificar apenas um dos tipos tumorais, enquanto o segundo componente neoplásico é comumente descoberto de forma incidental no exame histopatológico pós-operatório (ABDULLAH *et al.*, 2022). Diante disso, conclui-se que o exame histopatológico é o único método diagnóstico confiável para determinar a presença de dois tumores distintos na mesma glândula.

Níveis anormalmente elevados de calcitonina e antígeno carcinoembrionário (CEA) são marcadores úteis no diagnóstico de CMT, embora sejam limitados para detectar CMT quando em combinação com CPT. A dosagem de calcitonina é particularmente sensível e, junto ao CEA, pode auxiliar no prognóstico da neoplasia, sobretudo em casos avançados (ZHANG *et al.*, 2023). Em tumores de colisão tireoidianos, esses marcadores podem sinalizar a presença de componente medular, ainda que o diagnóstico definitivo dependa de uma análise histopatológica.

Metástases e Prognóstico

Estudos indicam alta taxa de metástases linfonodais em pacientes com CMT associado a CPT, principalmente envolvendo metástases do componente medular. A ocorrência de CPT é frequentemente associada à mutação BRAF (V600E), presente em 35-80% dos casos em adultos. Por outro lado, o CMT é mais comumente associado a mutações no gene RET, embora entre 20% e 40% dos CPT também apresentem alterações no RET (KAWASAKI *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023). Correlacionando com o quadro apresentado, o câncer de pele está fortemente associado a mutações no gene BRAF, enquanto o tumor retroperitoneal está relacionado a mutações no gene c-kit, que não apresenta correlação direta com a neoplasia tireoidiana.

Assim como em tumores únicos de tireoide, fatores como idade superior a 50 anos, presença de metástases distantes, tumores primários maiores que 4 cm, invasão vascular e presença de células de Hurthle são indicativos de um prognóstico desfavorável. Tumores com diâmetro superior a 1 cm estão associados a níveis elevados de calcitonina e CEA, recorrência pós-operatória, maior incidência de metástases linfonodais e pior prognóstico (PISHDAD *et al.*, 2020).

O monitoramento do prognóstico inclui a medição de calcitonina e CEA séricos, tireoglobulina e função tireoidiana, além da realização de ultrassonografias cervicais regulares. Exames como TC e PET-CT são recomendados para avaliar possíveis metástases ou recorrências, quando necessário (ZHANG *et al.*, 2023)

O paciente em questão, apesar de sua idade e de possuir um tumor de grande diâmetro, não apresentou grandes alterações nos níveis de Calcitonina e CEA ou sinais de metástases durante o acompanhamento, porém a sua evasão do serviço dificulta a avaliação de seu real prognóstico.

Tratamento

Devido à coexistência de dois tipos de neoplasias com prognósticos e agressividades distintas, o tratamento dos tumores de colisão CPT/CMT apresenta desafios consideráveis. Alguns estudos sugerem que o tumor com maior agressividade deve orientar o manejo terapêutico, enquanto outros recomendam que o estágio mais avançado entre os dois componentes deve prevalecer como critério de decisão (MA *et al.*, 2023). Em geral, a abordagem preferida é a intervenção cirúrgica associada à terapia adjuvante, com foco prioritário no

componente medular, dada sua natureza mais agressiva (ABDULLAH *et al.*, 2022; NEGURA *et al.*, 2023).

Por se tratar de uma condição rara, não há consenso ou diretrizes amplamente estabelecidas para o manejo desses tumores em nível nacional ou internacional. As diretrizes da Associação Americana de Tireoide recomendam que pacientes com tumores síncronos de CPT e CMT sejam submetidos a tireoidectomia total combinada com a dissecação bilateral de linfonodos da cadeia central, devido à agressividade do componente CMT. A decisão pela linfadenectomia cervical bilateral depende de achados em exames de imagem e dos níveis séricos de calcitonina (HAUGEN *et al.*, 2016).

As terapias adjuvantes incluem iodo radioativo, terapia endócrina e agentes farmacológicos direcionados (ZHANG *et al.*, 2023). Contudo, o uso do iodo radioativo é controverso, já que as células neoplásicas medulares, predominantes nesses tumores, não respondem à captação de iodo, limitando sua eficácia (NEGURA *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tumores de colisão na tireoide, especialmente os compostos por CPT e CMT, representam uma entidade rara e desafiadora, tanto no diagnóstico quanto no manejo. A coexistência de dois tipos de carcinoma com características, prognósticos e comportamentos biológicos distintos, exige uma abordagem terapêutica cuidadosa e frequentemente adaptada às particularidades de cada caso. Embora a recomendação seja priorizar o componente de maior agressividade ou estágio, a falta de diretrizes específicas destaca a necessidade de um manejo individualizado, principalmente em virtude da baixa incidência dessa condição.

A literatura atual sugere que a tireoidectomia total associada à dissecação de linfonodos centrais e cervicais, orientada por achados de imagem e níveis séricos de calcitonina, seja uma abordagem eficaz para controlar a doença. No entanto, a utilização de terapias adjuvantes, como o iodo radioativo, permanece controversa devido à limitada resposta das células de CMT a esse tratamento. Assim, o monitoramento contínuo, com avaliação de marcadores tumorais específicos como calcitonina e CEA, juntamente com exames de imagem periódicos, é essencial para a detecção precoce de recorrências e o ajuste do plano terapêutico.

Dado o caráter raro e a complexidade dos tumores de colisão de tireoide, futuros estudos são necessários para aprimorar as estratégias de manejo e estabelecer protocolos mais claros e

baseados em evidências. Estes esforços são cruciais para proporcionar melhores desfechos clínicos e uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes a essa condição.

REFERÊNCIAS

1. ABDULLAH, A. M. et al. Thyroid collision tumors; A case series with literature review. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 76, p. 103444, 2022.
2. BOJOGA, Andreea; STĂNESCU, Laura; BADIU, Corin. Collision tumors of the thyroid. A special clinical and pathological entity. *Archive of Clinical Cases*, v. 8, n. 4, p. 84, 2021.
3. CRACOLICI, V. et al. Synchronous and Metastatic Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas with Unique Molecular Signatures. *Endocrine Pathology*, v. 29, n. 1, p. 9-14, 2018. doi: 10.1007/s12022-017-9491-6.
4. FENG, Jia-Wei et al. Synchronous papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma: case report and review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 13, n. 11, p. 2767, 2020.
5. GUERREIRO, V. et al. Mixed medullary-papillary thyroid carcinoma with mixed lymph node metastases: A case report. *Clinical Case Reports*, 2021. doi: 10.1002/ccr3.4165.
6. HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
7. JAIN, M. et al. Mixed medullary - papillary carcinoma thyroid: an uncommon variant of thyroid carcinoma. *Journal of Laboratory Physicians*, v. 6, n. 2, p. 133-135, 2014. doi: 10.4103/0974-2727.141520.
8. KAWASAKI, Kanako et al. Collision tumor of a papillary and follicular thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid Research*, v. 16, n. 1, p. 24, 2023.
9. LIU, F.; HAN, F.; LU, L.; et al. Thyroid collision tumour with pulmonary metastases treated effectively with nedaplatin and paclitaxel chemotherapy: A case report. *Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 11, p. 3000605231208602, nov. 2023. doi: 10.1177/03000605231208602.
10. MA, Tao et al. Case reports of collision and composite carcinomas of the thyroid: an insight into their origin and clinical significance. *BMC Endocrine Disorders*, v. 23, n. 1, p. 173, 2023.
11. NEGURA, Ion et al. Thyroid collision tumors: the presence of the medullary thyroid carcinoma component negatively influences the prognosis. *Diagnostics*, v. 13, n. 2, p. 285, 2023.

12. PISHDAD, R. et al. Coexistence of Two Different Thyroid Malignancies: A Collision Phenomenon. *Cureus*, v. 12, n. 4, e7539, 2020. doi: 10.7759/cureus.7539.
13. ROSSI, S. et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*, v. 12, n. 2, p. 281–289, 2005. doi: 10.1677/erc.1.00901.
14. SADAT ALAVI, Mehr; AZARPIRA, Negar. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumor with lymph node metastasis: A case report. *Journal of medical case reports*, v. 5, p. 1-4, 2011.
15. TANG, P. Y.; KHOR, L. Y.; TAKANO, A. Synchronous papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma: a pitfall waiting to happen. *Malaysian Journal of Pathology*, v. 39, n. 2, p. 171–174, 2017.
16. THOMAS, A.; MITTAL, N.; RANE, S. U.; et al. Papillary and Medullary Thyroid Carcinomas Presenting as Collision Tumors: A Case Series of 21 Cases at a Tertiary Care Cancer Center. *Head and Neck Pathology*, v. 15, p. 1137–1146, 2021. doi: 10.1007/s12105-021-01323-7.
17. TOYOSHIMA, M. T. K. et al. Thyroid collision tumor containing oncocytic carcinoma, classical and hobnail variants of papillary carcinoma and areas of poorly differentiated carcinoma. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 65, n. 4, 2021. doi: 10.20945/2359-3997000000389.
18. VLAD, Mihaela et al. Collision tumor of the thyroid—a challenge during the COVID-19 pandemic. *Archive of Clinical Cases*, v. 8, n. 4, p. 64, 2021.
19. ZHANG, D.; YANG, M.; ZHANG, X.; et al. Thirty synchronous medullary and papillary thyroid carcinomas. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1153248.