



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 43 • Dezembro 2017

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia



# Carcinoma Medular da Tireoide – perspectiva após as guidelines de 2015 da ATA

## Medullary Thyroid Carcinoma – perspective after the 2015 ATA guidelines

Ana Margarida Martins<sup>1</sup>, João Capela<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Mestrado Integrado de Medicina – Departamento de Cirurgia e Fisiologia – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São João, Porto, Portugal; Mestre em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina do Porto

### RESUMO

O Carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino raro (1-2% de todos os tumores da tireoide), que surge a partir de células C, produtoras de calcitonina. A sua grande maioria (75%) corresponde a formas esporádicas, no entanto, existem também formas hereditárias (25%) que fazem parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2, tipo 2A e 2B. Todos os doentes com estas síndromes apresentam uma mutação germinativa do proto-oncogene RET e cerca de 50% dos doentes com CMT esporádico, mutações somáticas deste mesmo gene. O diagnóstico e tratamento precoces são essenciais. O *gold standard* para diagnóstico de CMT é a biópsia aspirativa com agulha fina (BAAF) de um nódulo tiroideu suspeito, juntamente com o doseamento sérico de calcitonina. O teste genético, com pesquisa de mutações do gene RET, deve ser realizado a todos os doentes. O único tratamento curativo do CMT é a tireoidectomia total com esvaziamento dos compartimentos ganglionares cervicais necessários. O tratamento mais indicado em doentes com doença residual, recorrente ou metastática ainda está por esclarecer, uma vez que a maioria dos doentes tem uma baixa progressão da doença durante vários anos. Assim, prognóstico é na maior parte das vezes relativamente bom, sendo que a principal causa de morte é a metastização à distância. Recentemente, foram aprovados dois inibidores da tirosinase, o vandetanib e o cabozantinib, para o tratamento de CMT agressivo e sintomático e existem já vários outros inibidores em ensaios clínicos. Estes agentes são inibidores estáticos da doença, não tendo ação lítica ou destrutiva. Por essa razão, são necessários mais estudos no sentido de compreender as vias celulares implicadas na etiopatogenia desta doença e conseqüentemente encontrar nova terapêuticas sistémicas dirigidas no sentido de tratar definitivamente a doença metastática. O objetivo deste artigo de revisão é abordar a etiopatogenia, a apresentação clínica, o diagnóstico, o estadiamento, os testes genéticos e fundamentalmente o tratamento do CMT, tendo em conta as evidências mais recentes.

**Palavras-chave:** carcinoma medular da tireoide, neoplasia endócrina múltipla tipo 2A, neoplasia endócrina múltipla tipo 2B, calcitonina, RET.

### ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine tumor (1-2% of thyroid cancers) derived from the thyroid C cells producing calcitonin. Most MTC (75%) are sporadic, however, there are hereditary forms (25%) that are part of the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, type 2A and 2B. All the patients with these syndromes have a germline mutation of the RET proto-oncogene and about 50% of the patients with sporadic form have somatic mutations of the same gene. Early diagnosis and treatment are essential. The gold standard for CMT diagnosis of a suspicious thyroid nodule is the fine needle aspiration biopsy



(FNAB), along with the measurement of serum calcitonin. Genetic testing, with screening for mutations of the RET gene, should be performed to all patients. The only curative treatment of CMT is total thyroidectomy with resection of the required cervical ganglion compartments. In patients with residual, recurrent or metastatic disease, the most appropriate treatment is still less clear, because most patients have indolent courses with slow progression for several years. Thereby, in most cases the prognosis is relatively good, and distant metastases are the main cause of death. Recently, two tyrosine kinase inhibitors, vandetanib and cabozantinib, have been approved for the treatment of progressive and symptomatic CMT and there are already several other inhibitors in clinical trials. These agents are static inhibitors of the disease, having no lytic or destructive action. For this reason, further studies are needed to understand the molecular basis of MTC and consequently find new systemic therapies that permanently treat metastatic disease. This review outlines advances in the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, staging, genetic testing and fundamentally the treatment of CMT, in light of the most recent evidence.

**Key words:** medullary thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia type 2A, multiple endocrine neoplasia type 2B, calcitonin, RET.

## ABREVIATURAS

- ACTH – Adrenocorticotropina
- AJCC – American Joint Committee on Cancer
- ATA – American Thyroid Association
- BAAF – Biópsia aspirativa com agulha fina
- CEA – Antígeno carcino-embrionário
- CMT – Carcinoma medular da tiroide
- CMTF – Carcinoma medular da tiroide familiar
- CT – Calcitonina
- DH – Doença de Hirschsprung
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- EBRT – Radioterapia externa
- EGFR – Recetor do fator de crescimento epidermal
- ETA – European Thyroid Association
- FGF – Fator de crescimento dos fibroblastos
- MEN – Neoplasia endócrina múltipla
- RM – Ressonância magnética
- TC – Tomografia computadorizada
- TKI – Inibidor da tirosina-cinase
- TSH – Hormona estimuladora da tiroide
- TT – Tiroidectomia total
- VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial
- VEGFR – Recetor do fator de crescimento vascular endotelial
- VIP – Peptídeo intestinal vasoativo

## INTRODUÇÃO

O carcinoma medular da tiroide (CMT) é um tumor neuroendócrino que se forma a partir das células C ou parafoliculares, produtoras de calcitonina (CT) e derivadas da crista neural<sup>1</sup>. Atualmente, representa 1-2% de todos os tumores da tiroide nos Estados Unidos da América<sup>2</sup>.

O CMT foi inicialmente descrito no princípio do século 20 na literatura alemã como um bócio maligno com estroma amiloide e, durante décadas, considerado uma variante do carcinoma anaplásico da tiroide, sendo finalmente descrito em 1959 por Hazard, Hawk e Crile, como uma nova entidade<sup>3</sup>.

As células C representam 1% das células da tiroide, têm origem na neuroectoderme e encontram-se agrupadas em clusters de 6 a 8 à periferia dos folículos tiroideus, maioritariamente na zona posterior do terço superior da glândula<sup>4, 5</sup>. A quantidade de células C é muito superior no sexo masculino, o que faz com que o valor de CT sérica seja superior no homem<sup>6</sup>. As células C são responsáveis pela produção de várias substâncias além da CT, nomeadamente, CEA, ACTH, cromogranina, histaminase, neurotensina, somatostatina e hormona estimulante de B-melanócitos<sup>7-12</sup>. A hiperplasia das células C está associada ao CMT, especialmente nas formas familiares, pelo que se pensa que seja um precursor na transformação maligna para CMT<sup>5</sup>. A



CT e o CEA são marcadores tumorais de grande valor em doentes com CMT<sup>2</sup>.

O objetivo deste artigo de revisão é abordar a etiopatogenia, a apresentação clínica, o diagnóstico, o estadiamento, o teste genético e fundamentalmente o tratamento do CMT, tendo em conta as evidências mais recentes.

## ETIOPATOGENIA

A grande maioria dos CMT (75%) é esporádica e apenas 25% dos casos são hereditários, fazendo parte da síndrome de MEN tipo 2. As MEN são síndromes autossómicas dominantes, caracterizam-se pela presença de dois ou mais tumores das glândulas endócrinas e são reconhecidas duas formas principais: MEN 1 e MEN 2. A síndrome MEN 2 pode ser do tipo 2A (95%) ou 2B (5%), correspondendo a 1/100,000 e 1/2,000,000 nascimentos, respetivamente. É importante referir que 1-7% dos doentes presumidamente com CMT esporádico, tem na verdade uma doença hereditária, e portanto uma mutação germinativa<sup>2, 6, 13-15</sup>.

O proto-oncogene RET (REarranged during Transfection) está localizado no cromossoma 10 (10q11.2) e codifica um recetor transmembranar da família das tirosina-cinases, homólogo aos recetores do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)<sup>16</sup>. Este gene é expresso pelas células derivadas da crista neural, arcos branquiais e trato urogenital<sup>17, 18</sup>. O RET foi descoberto em 1985 por um grupo de investigação liderado pelo Takahashi<sup>19</sup>. Menos de uma década depois verificou-se que 100% dos doentes com MEN2A, MEN2B e CMTF apresentam mutações germinativas do RET e cerca de 50% dos doentes com CMT esporádico mutações somáticas deste mesmo gene<sup>20-25</sup>. Em 5-9% dos doentes com MEN2A e em 50% dos doentes com MEN2B, a mutação do RET surge de novo e quase sempre provém do alelo paterno<sup>26, 27</sup>. As principais consequências da ativação inapropriada do oncogene RET são a multiplicação celular e a resistência à apoptose, promovendo a transformação neoplásica<sup>28</sup>.

Recentemente, existe evidência que 18-80% dos doentes com CMT esporádico sem mutação somática do RET têm mutações somáticas nos genes HRAS, KRAS e raramente no NRAS<sup>29-31</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O CMT esporádico surge habitualmente entre a 5ª e a 6ª década de vida, com ligeira predominância no sexo feminino. Mais frequentemente apresenta-se como um nódulo solitário palpável nos terços médios ou superiores da tiroide, onde se localizam preferencialmente as células C.<sup>32</sup>. Na altura do diagnóstico, 70% dos doentes já apresentam metástases cervicais, 15% sintomas compressivos do trato aerodigestivo superior (disfagia ou rouquidão) e 10% metástases à distância, sobretudo no fígado, pulmão, osso e menos frequentemente no encéfalo e na pele<sup>33, 34</sup>. Mais raramente, os doentes podem apresentar sintomas sistémicos como diarreia e rubor facial, secundários à secreção aumentada de CT, prostaglandinas, serotonina ou VIP. Excepcionalmente poderá também haver secreção de ACTH causando Síndrome de Cushing ectópico<sup>35</sup>.

Por outro lado, o CMT hereditário é tipicamente bilateral e multicêntrico. Estão descritas 4 variantes da MEN2A: clássica, CMTF, com amiloidose cutânea e com DH, sendo que a clássica é a mais comum. A MEN2A do tipo clássico surge entre os 25 e os 35 anos, e além do CMT (penetrância de 100%) inclui feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primário (30%)<sup>36, 37</sup>, com frequência dependente do tipo de mutação germinativa do gene RET<sup>2</sup>. Os feocromocitomas são tipicamente benignos, multicêntricos, localizados nas suprarrenais e em 50% dos casos bilaterais. O hiperparatiroidismo primário normalmente ocorre na 3ª década de vida, é assintomático e traduz-se apenas por hipercalcemia<sup>36, 37</sup>. A amiloidose cutânea associada à síndrome MEN2A ocorre em 25% dos doentes e é caracterizada por lesões cutâneas particularmente evidentes na zona interescapular, nomeadamente nos dermatómos T2-T6<sup>38, 39</sup>. O sintoma clássico é um prurido intenso que melhora com a exposição solar e piora com o



stress. Posteriormente, verifica-se o aparecimento de lesões hiperpigmentadas secundárias ao ato de coçar<sup>40</sup>. A amiloidose cutânea surge antes do aparecimento clínico de CMT, sendo, portanto, um precursor desta síndrome<sup>38, 39</sup>. Esta variante está quase sempre associada à mutação no codão 634 do gene RET<sup>6</sup>. A DH associada à síndrome MEN2A, surge habitualmente nos primeiros dias após o nascimento, em 7% dos doentes com MEN2A<sup>2</sup>. Manifesta-se pela ausência de células ganglionares intrínsecas no trato gastrointestinal distal e está associada a mutações no exão 10 do gene RET<sup>6</sup>. Nos doentes idosos com MEN2A, com mutação deste exão e sintomas cólicos sugestivos, deve ser excluída DH<sup>2</sup>. O CMTF é caracterizado por mutações germinativas do RET em famílias com CMT sem feocromocitoma nem hiperparatiroidismo primário<sup>2</sup>. O CMT destes doentes tem um crescimento mais lento em comparação com os doentes com MEN2A clássico ou MEN2B<sup>6</sup>. Por fim, a síndrome MEN2B encontra-se associada com o CMT e o feocromocitoma (penetrância de 50%), no entanto, não se verifica a presença de hiperparatiroidismo primário. O CMT ocorre, na grande maioria dos doentes, em idades mais precoces (entre os 10-20 anos) e é mais agressivo que o da síndrome MEN2A. Os doentes apresentam ainda uma aparência física muito característica, nomeadamente um fâcies típico, alterações oftalmológicas (incapacidade de produção de lágrimas na infância, pálpebras espessas e evertidas, ptose e nervos corneanos proeminentes), malformações ósseas (fenótipo marfanóide, face longa e estreita, pés cavos, pectus excavatum, palato ogival, escoliose, e epifisiólise femoral) e ganglioneuromatose do trato aerodigestivo<sup>2, 41</sup>. Muitos doentes apresentam ainda sintomas gastrointestinais, distensão abdominal, obstipação intermitente e diarreia<sup>42</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Todos os doentes devem ser questionados sobre a história clínica pessoal e familiar, ser submetidos a exame físico, doseamento da CT e do CEA sérico e teste genético para pesquisa de mutações germinativas do

RET<sup>2</sup>. Um dos exames auxiliares de diagnóstico mais importantes é a ecografia cervical, na qual se poderão identificar nódulos tiroideus ou gânglios suspeitos. Não existem características patognomónicas, no entanto, normalmente as lesões são sólidas, hipocóicas e podem conter calcificações grosseiras<sup>35</sup>. Estes nódulos deverão, de acordo com a ATA, ser avaliados por biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF)<sup>2</sup>. A BAAF é uma ferramenta segura e muito útil no diagnóstico de patologias da tiroide, uma vez que apresenta sensibilidade de 50 a 80%.

O CMT é um tumor bem delimitado, firme, acinzentado e com aspeto granitado. Microscopicamente, as suas células podem ter uma aparência muito variável, no entanto, tipicamente encontram-se dispersas, com forma redonda, poliédrica ou fusiforme, com citoplasma eosinófilo, grânulos azurófilos citoplasmáticos, núcleo excêntrico com cromatina granular (aparência “sal e pimenta”, típica de tumores neuroendócrinos) e substância amilóide. Esta substância corresponde a agregados de CT, e apesar de ser uma característica típica deste tipo de tumores, apenas está presente em metade dos casos<sup>2, 5, 43</sup>. Quando a análise citológica é inconclusiva ou demonstra características sugestivas de CMT, o diagnóstico poderá ser confirmado pela marcação imunocitoquímica da CT, da cromogranina ou do CEA, pela ausência de marcação para a tireoglobulina e ainda pelo doseamento de CT no aspirado<sup>44, 45</sup>. Este doseamento aumenta a eficácia da técnica para quase 100%, é fácil de realizar e tem boa relação custo-benefício<sup>46, 47</sup>.

Em relação aos testes bioquímicos, a concentração plasmática de CT normalmente é proporcional à massa tumoral e à sua diferenciação, apresentando-se quase sempre elevada em doentes em que o tumor é palpável<sup>34</sup>. O CEA é também utilizado como marcador tumoral. É importante ter em conta que nestes doentes a função tiroideia é normal<sup>36</sup>.

O doseamento da CT sérica em doentes com nódulos da tiroide é controverso. Por um lado, a baixa taxa de cura que se verifica no CMT disseminado suporta o papel do doseamento, uma vez que permite o seu diagnóstico precoce. Por outro lado, uma vez que o CMT



representa apenas 0,3-1,4% dos doentes com nódulos da tiroide, o doseamento levanta dúvidas em relação ao custo-benefício. Além disso, o significado clínico e a história natural dos doentes diagnosticados com CMT graças à determinação da CT sérica permanecem por esclarecer. Em 2006 a ATA recomendou a utilização deste doseamento por rotina em todos os doentes com nódulos da tiroide<sup>48</sup>, no entanto, na mesma altura, a ATA recusou uma recomendação a favor ou contra esta medida. Mais recentemente, a ATA recomendou-o apenas na presença de fatores de risco<sup>49</sup>, enquanto que a ATA manteve a sua atitude imparcial e recomenda que sejam os clínicos a decidir se esta técnica é ou não útil<sup>2, 50, 51</sup>. Na interpretação dos valores de CT sérica, é importante ter em conta que se encontram marcadamente elevados em crianças menores de 3 anos, especialmente até aos 6 meses de idade, e que são mais elevados no sexo masculino<sup>52</sup>. Além disso, valores falsamente elevados podem ocorrer em várias situações, nomeadamente na hipercalcemia, insuficiência renal crónica, hipergastrinemia, tumores neuroendócrinos, carcinoma papilar ou folicular da tiroide, bócio multinodular, tiroidite auto-imune e tratamento com inibidores da bomba de protões, beta-bloqueadores ou glucocorticoides. Nestes casos, os valores de CT não aumentam em resposta à estimulação com pentagastrina ou cálcio. Por esta razão este teste de provocação demonstrou ter interesse no diagnóstico de CMT, uma vez que aumenta a sensibilidade do doseamento da CT sérica. Em alguns estudos, a pentagastrina é um secretagogo mais potente que o cálcio. Ambos apresentam efeitos laterais (sensação de calor, parestesias, cólicas abdominais, rubor), no entanto, a pentagastrina parece ser menos incómoda<sup>53-56</sup>.

O CEA sérico não é específico e apresenta-se elevado em diversas situações, tais como, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, tabagismo, doença pulmonar benigna e neoplasias não tiroideias. Por esta razão, e também porque o seu valor não sofre alterações após estimulação, este marcador não demonstrou ser útil no diagnóstico precoce de CMT. É importante para avaliar a progressão da doença, caso o CMT seja clinicamente evidente, e para monitorizar o doente

após tiroidectomia total (TT)<sup>57</sup>. A presença de valores aumentados de CEA e de CT indica que existe progressão da neoplasia. Em alguns casos de doença progressiva os níveis de CEA aumentam, mas os de CT mantêm-se estáveis ou diminuem, verificando-se esta mesma relação na marcação imunohistoquímica. Isto indica que o CMT é pouco diferenciado e, portanto, mais agressivo. Estes achados levam a crer que o CEA é um marcador precoce da diferenciação epitelial, enquanto a CT é um marcador tardio<sup>58</sup>. Por esta razão, a ATA recomenda que os níveis basais de CT devem ser avaliados concomitantemente com os de CEA<sup>2</sup>. Raramente os doentes com CMT avançado têm valores de CT e de CEA normais ou baixos. Isto acontece quando há erro de diagnóstico ou quando estamos perante um tumor muito indiferenciado, e por esta razão com mau prognóstico<sup>59, 60</sup>. Valores de CT inapropriadamente baixos, face à situação clínica, podem ser também ser causados por: a) “Hook Effect”; b) anticorpos heterofílicos; c) secreção preferencial de procalcitonina<sup>61</sup>.

Nos casos em que a pesquisa da mutação germinativa do RET é positiva ou há história familiar de MEN 2, devem ser pesquisados outros tumores. Implica o doseamento do cálcio sérico para descartar hiperparatiroidismo primário, cujo tratamento seria cirúrgico e no mesmo tempo operatório que o CMT. Implica, também, o doseamento das metanefrinas séricas fracionadas, como rastreio de feocromocitoma. Valores normais destas metanefrinas excluem a existência de um tumor produtor de catecolaminas, mas valores ligeiramente aumentados poderão ser falsos positivos. Neste caso, devem ser avaliadas as metanefrinas e as catecolaminas urinárias de 24h e deve ser realizado um exame de imagem para avaliação das suprarrenais. Se existir um feocromocitoma, deve ser removido cirurgicamente antes da TT<sup>2</sup>.

## ESTADIAMENTO

Caso o tumor seja localmente extenso, existam sinais ou sintomas de metástases locais/à distância ou a CT



sérica seja superior a 500 µg/ml está preconizado a realização de exames de imagem adicionais. Estes exames incluem ecografia abdominal, RM hepática, TC cervico-tóraco-abdominal, RM da coluna e bacia e ainda cintigrafia óssea<sup>2, 62</sup>. O *cut-off* de CT foi estabelecido tendo em conta um estudo com 300 doentes avaliados antes da TT, que verificou que não eram identificadas metástases à distância quando o valor de CT sérica não ultrapassava os 500 µg/ml<sup>63</sup>.

O estadiamento deve ser realizado tendo em conta os critérios TNM (tumor-node-metastasis) elaborados pelo AJCC que se baseiam no tamanho do tumor, na presença ou ausência de invasão extratiroideia, de metástases ganglionares regionais e de metástases à distância para classificar o tumor em 4 estadios (Tabela 1)<sup>64</sup>.

## TESTE GENÉTICO

A pesquisa de mutações no proto-oncogene RET tem um papel fundamental na gestão do CMT, facilitando não só o diagnóstico como também o prognóstico da doença. De acordo com a localização da mutação, os doentes vão ser classificados em diferentes categorias de risco e conseqüentemente sujeitos a diferentes abordagens terapêuticas<sup>65</sup>. Todos os doentes diagnosticados com hiperplasia de células C ou CMT aparentemente esporádico devem ser sujeitos a pesquisa de mutações germinativas no RET. A estratégia inicial passa por sequenciar os codões mais frequentemente mutados, nomeadamente nos exões 10 e 11 (C609, C611, C618, C620, C630, C634), bem como algumas mutações nos exões 13, 14, 15 e 16 (eventualmente o exão 8). Nos casos em que não é identificada qualquer mutação ou existe uma discrepância entre o fenótipo MEN 2 e o genótipo expectável, o recomendado é sequenciar todo o gene<sup>2</sup>. Os doentes que apresentem um fenótipo característico da MEN2B devem ser submetidos à pesquisa da mutação no codão M918T (exão 16), e se negativa, no codão A883F (exão 15). Se estas duas pesquisas forem negativas então deve proceder-se à sequenciação de toda a região codificante do gene RET<sup>2</sup>.

O diagnóstico de CMT hereditário é facilitado quando já é conhecida a mutação germinativa na família, uma vez que apenas é necessário detetar especificamente o alelo mutado nos indivíduos em risco.

Uma grande percentagem dos doentes com CMT esporádico, cerca de 60%, apresentam mutações somáticas (adquiridas) do RET nas células tumorais, não sendo detetadas nos testes genéticos padrão, que utilizam DNA leucocitário<sup>25, 29, 66, 67</sup>. A presença destas mutações correlaciona-se com existência de metástases ganglionares, persistência da doença e menor sobrevida<sup>68</sup>. No entanto, existe um estudo que verificou que apenas mutações somáticas nos exões 15 e 16 estão associadas a pior prognóstico<sup>67</sup>. Uma vez que permanece por esclarecer o impacto da pesquisa de mutações somáticas do RET no decurso da doença, não se encontra preconizado esta pesquisa por rotina.

O teste genético bem como o posterior aconselhamento deve, portanto, ser oferecido aos: a) doentes com CMT, hiperplasia das células C ou MEN 2; b) familiares de 1º grau de casos índice com mutação germinativa no RET identificada; c) pais de doentes com fenótipo MEN2B; d) doentes com amiloidose cutânea; e) doentes com DH e mutação germinativa do exão 10<sup>2</sup>.

## TRATAMENTO

### 1. Aconselhamento pré-concepção e pré-natal

Deve ser considerado aconselhamento genético, nomeadamente diagnóstico pré-implantação ou pré-natal, a todos os portadores de mutações no gene RET em idade fértil, particularmente os que apresentam uma síndrome MEN2B<sup>2</sup>.

### 2. Prevenção / profilaxia

A cirurgia profilática é muito utilizada em síndromes neoplásicas hereditárias e idealmente deve cumprir determinados critérios: a) a mutação deve ter penetrância completa ou quase completa; b) deve existir um teste





TABELA 1 – Classificação TNM (Carcinoma da Tireoide) da AJCC.

Descrição	
<b>Tumor Primário (T)</b>	
<b>TX</b>	Tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Não existe evidência de tumor primário
<b>T1</b>	Tumor ≤2cm (maior dimensão), limitado à tireoide
<b>T1a</b>	Tumor ≤1cm, limitado à tireoide
<b>T1b</b>	Tumor >1cm mas ≤2cm, limitado à tireoide
<b>T2</b>	Tumor >2cm mas ≤4cm (maior dimensão), limitado à tireoide
<b>T3</b>	Tumor >4cm (maior dimensão), limitado à tireoide ou qualquer tumor com extensão extratiroideia mínima (ex. extensão ao músculo esternotiroideu ou tecidos moles peritiroideus)
<b>T4a</b>	Doença moderadamente avançada; tumor de qualquer tamanho que se estende além da cápsula, invadindo tecidos subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
<b>T4b</b>	Doença muito avançada; o tumor invade a fáscia pré-vertebral ou envolve a artéria carótida ou os vasos mediastínicos
<b>Nódulos linfáticos regionais (N)</b>	
<b>NX</b>	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Não existe evidência de metástases ganglionares regionais
<b>N1</b>	Metástases ganglionares regionais
<b>N1a</b>	Metástases no nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeo)
<b>N1b</b>	Metástases ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I, II, III, IV ou V), retrofaríngeas ou mediastínicas superiores (nível VII)
<b>Metástases à distância (M)</b>	
<b>M0</b>	Sem evidência de metástases à distância
<b>M1</b>	Metástases à distância
<b>Estadio anatómico/Grupo prognóstico</b>	
<b>Estadio I</b>	T1, N0, M0
<b>Estadio II</b>	T2, N0, M0 T3, N0, M0
<b>Estadio III</b>	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
<b>Estadio IVA</b>	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
<b>Estadio IVB</b>	T4b, qualquer N, M0
<b>Estadio IVC</b>	Qualquer T, qualquer N, M1

**Adaptado de:** Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25: 567-610.



TABELA 2 – Associação entre as mutações mais comuns do RET e o risco de agressividade do CMT na MEN2A e MEN2B e entre estas mutações e a incidência de feocromocitoma, hiperplasia das paratiroides, amiloidose cutânea e DH na MEN2A.

Mutação do RET	Exão	Risco de agressividade do CMT <sup>a</sup>	Incidência de feocromocitoma <sup>b</sup>	Incidência de hiperplasia das paratiroides <sup>b</sup>	Amiloidose cutânea <sup>c</sup>	DH <sup>c</sup>
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+ / ++	+	N	S
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+ / ++	+	N	S
C618F/R/S	10	MOD	+ / ++	+	N	S
C620F/R/S	10	MOD	+ / ++	+	N	S
C630R/Y	11	MOD	+ / ++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	S	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	S	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

<sup>a</sup> Risco de agressividade do CMT: MOD, moderado; H, alto; HST, maior.

<sup>b</sup> Incidência de feocromocitoma e hiperplasia das paratiroides: + = ~10%; ++ = ~20-30%; +++ = ~50%.

<sup>c</sup> S, ocorrência positiva; N, ocorrência negativa.

**Adaptado de:** Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25: 567-610.

fidedigno de deteção da mutação; c) o órgão atingido é prescindível ou existe terapia de substituição; d) o órgão pré-canceroso pode ser removido com morbidade reduzida e virtualmente sem mortalidade; e) deve existir um teste confiável para verificar se a cirurgia foi curativa. No caso das síndromes MEN todos estes critérios são cumpridos e, por isso, deve ser realizada a TT profilática antes da sua transformação neoplásica ou enquanto esta se encontra confinada à glândula.

As *guidelines* para CMT hereditário, descrevem os fenótipos associados com mutações específicas do RET e, de acordo com estas, a idade recomendada

para TT profilática<sup>69-71</sup>. As *guidelines* da ATA de 2015, classificam as mutações em três categorias (ATA-HST – “maior risco”, ATA-H – “alto risco”; ATA-MOD – “risco moderado”), tendo em conta o risco de transformação maligna (Tabela 2)<sup>2</sup>. Assim, as crianças portadoras de mutações da categoria de **ATA-HST** (CMT altamente agressivo), ou seja com MEN2B e mutação no codão M918T do RET, devem ser submetidas a TT no primeiro ano de vida, possivelmente nos primeiros meses. Na ausência de nódulos linfáticos suspeitos, a realização de esvaziamento cervical do compartimento central (níveis VI e VII) deve ser baseada na possibilidade de



TABELA 3 – Níveis linfáticos cervicais

Compartimentos	Nível	Gânglios linfáticos
<b>Lateral</b>	I	Submentonianos e submandibulares
	II	Jugulares internos superiores; desde a base do crânio até ao osso hióide
	III	Jugulares internos medianos; desde osso hióide até ao músculo omo-hioideu
	IV	Jugulares internos inferiores; desde músculo omo-hioideu até clavícula
	V	Nervo espinhal acessório, nervo cervical transverso e nódulos supraclaviculares
<b>Central</b>	VI	Paralaríngeos, paratraqueais e pré-traqueais, desde o osso hióide até ao esterno
<b>Mediastínico</b>	VII	Retromanubriais (incluindo o timo)

Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2007;51(5):818-24

identificação das glândulas paratiroides e na capacidade de as preservar *in situ* ou de as autotransplantar porque nesta idade são muito difíceis de identificar, havendo um grande risco de hipoparatiroidismo. Por isso, se o cirurgião não conseguir identificá-las, deve ponderar prescindir do esvaziamento<sup>72, 73</sup>. No caso de a criança ter já um CMT palpável ou valores de CT sérica elevados, existe uma grande probabilidade de existirem metástases ganglionares, por isso os benefícios de realizar o esvaziamento superam os riscos associados com o procedimento. Teoricamente, uma criança muito pequena com MEN2B poderá ser monitorizada e a TT adiada até esta ser mais velha e a cirurgia ter menos riscos. No entanto, ainda não existem estudos que avaliem a eficácia desta abordagem<sup>2</sup>. Crianças portadoras de mutações na categoria de **ATA-H**, geralmente desenvolvem CMT nos primeiros anos de vida, e por esta razão a TT deve ser realizada até aos 5 anos, de acordo com a elevação dos valores de CT. O esvaziamento cervical do compartimento central deve ser realizado em crianças com valores de CT > 40 µg/mL, ou quando existe evidência imagiológica ou clínica de metástases ganglionares. Crianças portadoras de mutações na categoria de **ATA-MOD** devem ser submetidas a exame físico, ecografia cervical e doseamento de CT sérica anualmente a partir dos 5

anos de idade. A decisão acerca da altura ideal para realizar a TT deve basear-se na deteção de valores elevados de CT sérica. A cirurgia profilática pode ser adiada décadas, com a avaliação clínica e laboratorial regular. No entanto, há pais que preferem optar pela TT profilática aos 5 anos de idade.

### 3. Doença primária clinicamente evidente

O tratamento de escolha tanto para o CMT esporádico como para o hereditário é a TT com o esvaziamento cervical. Tendo em conta as complicações associadas com a repetição de uma cirurgia cervical, o cirurgião deve ressecar os compartimentos necessários durante a primeira TT, baseando-se na relação entre a frequência e padrão das metástases ganglionares, a localização e tamanho da lesão primária, achados ecográficos e níveis de CT e CEA.

Relativamente à localização e tamanho da lesão, sabe-se que os tumores localizados no polo superior da tiroide metastizam inicialmente para a porção superior do compartimento ipsilateral (25% poupam o compartimento central), enquanto tumores localizados na região intermédia e inferior da glândula metastizam inicialmente para o compartimento central<sup>2, 74, 75</sup>. Uma



vez que a drenagem linfática é ipsilateral, a existência de metástases no compartimento lateral contralateral indica a presença de uma doença incurável<sup>76</sup>. Num estudo realizado por Moley, verificou-se que pacientes com tumor unilateral apresentam metástases ganglionares em 81% das disseções do compartimento central, 81% das disseções do compartimento ipsilateral (nível II a V) e 44% das disseções do compartimento contralateral (nível II a V). Os doentes com tumores bilaterais intratiroideus apresentam metástases ganglionares em 78% das vezes no compartimento central, 71% no compartimento ipsilateral ao tumor com maior tamanho e 49% no compartimento contralateral. Surpreendentemente, a frequência de metástases ganglionares no compartimento central e lateral varia entre 50% e 75%, independentemente de o tumor ter menos de 1 cm ou mais de 4 cm. A sensibilidade da avaliação intraoperatória de metástases ganglionares pelo cirurgião é cerca de 64% e a especificidade 71%<sup>77</sup>.

A avaliação pré-operatória do nível sérico de CT é também muito importante para determinar a extensão de metástases ganglionares. Um estudo realizado em 2010 avaliou 300 doentes com CMT tratados com TT e esvaziamento ganglionar e verificou que quando a CT é <20 µg/mL, virtualmente não existe risco de metástases ganglionares (valor normal <10 µg/mL). Níveis basais de 20, 50, 200 e 500 µg/mL estão associados a metástases ganglionares centrais e laterais ipsilaterais, metástases centrais contralaterais, metástases laterais contralaterais e metástases no mediastino superior, respetivamente. Com níveis ≤1000 µg/mL, a disseção compartimental bilateral permite atingir a cura bioquímica em 50% dos doentes, enquanto que para valores superiores tal não acontece. Após esvaziamento cervical, se os valores de CT basais forem <10 µg/mL, o paciente está “bioquimicamente curado” e tem uma sobrevida aos 10 anos de 97,7%<sup>78</sup>. No entanto, é preciso ter em conta que 3% destes doentes vão ter uma recorrência bioquímica em 7,5 anos<sup>79</sup>.

Por último, é preciso avaliar os valores de CEA séricos. Existe um estudo com 150 doentes, em que 54 apresentavam um valor de CEA ≥4,7 ng/mL, que provou haver uma associação significativa entre os

aumentos do CEA e a presença de 10 ou mais gânglios metastizados<sup>80</sup>.

Em suma e de acordo com as *guidelines* de 2015 revistas pela ATA, as recomendações são<sup>2</sup>:

- Doentes com CMT sem evidência ecográfica de metástases ganglionares cervicais ou à distância devem ser submetidos a TT e a esvaziamento do compartimento central. (Grau de recomendação B). Nestes casos, o esvaziamento do compartimento lateral deve ser considerado tendo em conta os valores de CT.
- Doentes em que o CMT está confinado aos gânglios cervicais devem ser submetidos a TT, esvaziamento central e do compartimento lateral envolvido. Nos casos em que as imagens pré-operatórias são apenas positivas no compartimento lateral ipsilateral, o esvaziamento contralateral deve ser considerado caso os níveis basais de CT sérica sejam >200 µg/mL (grau de recomendação C).

Infelizmente, muito dos doentes com CMT e metástases ganglionares regionais não ficam curados apesar de ser realizada TT e esvaziamento cervical bilateral. No entanto, a ressecção de metástases regionais é importante uma vez que pode diminuir o risco de recorrência local. Além disso, pode prevenir complicações futuras, como invasão do nervo laríngeo recorrente, do trato aerodigestivo ou dos nervos laterais do pescoço<sup>81, 82</sup>. Quando a doença se encontra já muito disseminada o objetivo da cirurgia é paliativo, tentando minimizar as complicações. Assim, na presença de um CMT que invade a traqueia, a cartilagem tiroideia ou o esófago, a extensão cirúrgica é determinada pela possibilidade de manter a capacidade de falar e engolir, a função das paratiroides e a mobilidade escapular, mas também pela esperança de vida do doente, tendo em conta a extensão da doença e as suas comorbilidades<sup>2</sup>.

Ocasionalmente, o diagnóstico de CMT é estabelecido após uma lobectomia. De acordo com a ATA, a totalização da tiroidectomia deve ser realizada caso o doente apresente uma mutação germinativa do gene RET, elevação significativa da CT sérica pós-operatória



basal ou estimulada, ou exames de imagem com evidência de doença residual. Nos doentes em que o esvaziamento ganglionar foi inadequado, deve ser considerada a repetição da cirurgia caso o valor sérico de CT seja  $<1000 \text{ } \mu\text{g/mL}$  e tenham sido removidos 5 ou menos nódulos linfáticos metastizados na primeira cirurgia<sup>2, 83</sup>.

#### 4. Complicações cirúrgicas

As principais complicações cirúrgicas são o hipoparatiroidismo e a lesão do nervo laríngeo recorrente, e ocorrem mais frequentemente em crianças. Por esta razão, a dissecação das paratiroides (sempre que possível, deixadas *in situ* com pedículo vascular) e do nervo laríngeo recorrente em toda a sua extensão deve ser cuidadosa<sup>36, 84</sup>. A lesão bilateral deste nervo pode implicar a realização de uma traqueostomia, de modo a assegurar via aérea adequada<sup>84</sup>. O cirurgião que realiza este tipo de cirurgia deve ter bastante experiência na identificação das paratiroides e no seu autotransplante, se acidentalmente forem removidas ou desvascularizadas. Um dos locais para autotransplantação pode ser o músculo esternocleidomastoideu, nos casos de CMT esporádico, de MEN2B ou de MEN2A com uma mutação RET raramente associada a hiperparatiroidismo primário. Nos restantes casos, o tecido paratiroideu deve ser enxertado num leito muscular heterotópico, tal como o músculo braquiorradial, uma vez que neste caso será mais fácil remover o enxerto caso se verifique o desenvolvimento de hiperparatiroidismo primário<sup>85</sup>.

O esvaziamento cervical do compartimento lateral apresenta, também, complicações, como a linforragia e a lesão do nervo espinal acessório, com consequente disfunção motora do ombro, que ocorrem em 0,5-8% e 25-50% dos doentes, respetivamente<sup>86-88</sup>.

#### 5. Vigilância e cuidados pós-operatórios

Após realização de TT, é importante fazer substituição da função tiroideia através da administração de

levotiroxina sódica, de forma a manter os níveis de TSH dentro dos limites da normalidade, que de acordo com a ATA devem ser avaliados 4 a 6 semana após a realização da cirurgia. Visto que o CMT não é uma neoplasia folicular, não existe qualquer motivo para suprimir a TSH<sup>2</sup>.

Nas situações em que ocorre hipoparatiroidismo sintomático, o tratamento inclui cálcio e calcitriol<sup>84</sup>.

É importante fazer o estadiamento pós-operatório dos doentes com CMT, de forma a classificá-los em baixo ou alto risco. Para isso são utilizados os critérios TNM, bem como o número de gânglios linfáticos metastizados e os níveis séricos pós-operatórios de CT. Este estadiamento vai permitir prever o *outcome*, bem como planear o seguimento. Nas *guidelines* de 2015, a ATA sugere que o sistema TNM deveria ser modificado de forma a incluir 4 grupos, de acordo com o número de metástases ganglionares (0, 1-10, 11-20,  $>20$ )<sup>2, 89, 90</sup>. A normalização dos níveis de CT no pós-operatório está associada a bom prognóstico, no entanto, existe alguma controvérsia relativamente ao tempo que demora os níveis de CT a atingir o nadir. Alguns estudos apontam para 3 meses<sup>91, 92</sup>. Uma vez que o tempo de semi-vida do CEA é mais prolongado, o seu nadir é ainda maior. Assim, de acordo com a ATA os valores séricos de CT e CEA devem ser avaliados 3 meses após a cirurgia, a cada 6 meses durante o primeiro ano e depois anualmente. Não existe consenso em relação ao valor sérico de CT que indica que a TT foi curativa. Alguns investigadores consideram que os níveis devem ser inferiores ao limite detetável<sup>93</sup>, outros propõem que os níveis de CT estimulada devem ser inferiores a  $10 \text{ } \mu\text{g/mL}$ <sup>92, 94</sup>. Sabe-se, no entanto, que valores até  $150 \text{ } \mu\text{g/mL}$  indicam doença persistente ou recorrente na maioria das vezes confinada aos gânglios cervicais<sup>93</sup>. Estes doentes devem, então, ser submetidos a exame físico e ecografia cervical. De seguida, a BAAF é útil para confirmar o diagnóstico e o doseamento de CT no aspirado pode aumentar a especificidade e a sensibilidade do procedimento<sup>46, 95</sup>. Se estes estudos forem negativos, devem ser avaliados de 6 em 6 meses, com exame físico, doseamento de CT e CEA séricos e ecografia cervical. É importante calcular o tempo



de duplicação dos níveis séricos de CT e CEA, que é calculado fazendo avaliações seriadas com intervalos máximos de 6 meses, e que permite estimar a taxa de crescimento do CMT, sendo que o tempo de duplicação da CT é um melhor preditor de sobrevida que o do CEA<sup>96</sup>. Quando os valores de CT sérica excedem os 150 µg/ML, os doentes devem realizar um estudo imagiológico aprofundado, nomeadamente ecografia cervical, TC torácico, TC/RM com contraste do fígado, cintigrafia óssea e RM da pele e esqueleto axial<sup>2</sup>.

## 6. Doença persistente/recorrente

Considerando que o CMT metastático é incurável, os objetivos da terapêutica são controlar a doença locorregional, os sintomas provocados pelo excesso de hormonas (como diarreia e síndrome de Cushing), os sintomas associados às metástases (como dor ou fraturas ósseas) e as metástases que põem a vida do doente em risco (como as que provocam obstrução brônquica ou compressão medular).

### 6.1. Doença locorregional

Doentes com CMT recorrente ou persistente a nível cervical são candidatos a repetir a cirurgia, o que implica a ressecção de todo o compartimento cervical (central ou lateral) com lesões histologicamente positivas. Procedimentos limitativos, como o *berry picking*, devem ser evitados, a não ser que anteriormente já tenha sido realizada uma cirurgia mais extensa. Um terço dos doentes submetidos a nova cirurgia têm os seus níveis séricos de CT reduzidos para valores normais, no entanto, raramente se tornam indetetáveis. Os resultados a longo prazo são bastante favoráveis, com excelente prevenção de recorrência local<sup>97-100</sup>.

É importante referir que a ablação com iodo radioativo não se encontra indicada, uma vez que não se verificou melhoria da sobrevida com a sua utilização<sup>101</sup>. No entanto, deve ser considerada nos casos raros em que existam tumores misto de CMT com carcinoma

papilar ou folicular, provocando o chamado “efeito espectador”, ou seja, o iodo radioativo incorporado pelas células foliculares provoca danos nas células do CMT adjacentes<sup>102-105</sup>.

Em relação à radioterapia externa (EBRT), os seus benefícios ainda não estão bem estudados porque não existem ensaios clínicos randomizados prospetivos. De acordo com a ATA, esta terapêutica deve ser utilizada no pescoço e mediastino e encontra-se reservada para pacientes com alto risco de recidiva local (CMT residual microscópico ou macroscópico, extensão extratiroideia, ou metástases ganglionares extensas) e para aqueles que estejam em risco de obstrução da via aérea. O seu principal objetivo não é aumentar a sobrevida dos doentes, mas sim, controlar localmente a doença. Os potenciais benefícios têm de ser contrabalançados com a sua toxicidade aguda e crónica, nomeadamente, eritema ou descamação cutânea, mucosite, esofagite e edema laríngeo. Devido à odinofagia e disfagia provocadas, muitos doentes necessitam de alimentação através de sonda nasogástrica. A longo prazo, a EBRT pode provocar hiperpigmentação da pele, telangiectasias, disfonia, xerostomia, osteorradiocrecrose, trismo, dano arterial, lesão do sistema nervoso central ou ainda obstrução esofágica ou da via aérea. Apesar de todos os possíveis efeitos secundários, no geral esta terapêutica é bem tolerada<sup>106</sup>. Antes de iniciar a ERBT, o cirurgião deve ter a certeza que o doente não é candidato a nova cirurgia, visto que após a sua utilização o procedimento cirúrgico é tecnicamente mais difícil e está associado a mais complicações<sup>2</sup>.

### 6.2. Metástases à distância

É importante ter em conta que em muitos casos a avaliação imagiológica falha em detetar metástases de CMT em doentes com níveis séricos de CT elevados após TT e é, muitas vezes, necessária laparoscopia ou laparotomia exploradora, com biópsia hepática. Esta deteção é de extrema importância uma vez que doentes com metástases à distância não são candidatos a cirurgia locorregional extensa com intenção curativa<sup>107</sup>.



Cerca de 45% dos doentes com CMT avançado apresentam metástases hepáticas. Quando são grandes e isoladas, deve ser proposta cirurgia de ressecção. Se forem múltiplas, disseminadas, <30mm e envolvendo menos de 1/3 do fígado, o melhor tratamento será a quimioembolização ou a terapia sistémica<sup>2, 108</sup>.

Em doentes com CMT metastático e sintomas neurológicos, incluindo os que são candidatos a terapêutica sistémica, deve ser considerada a realização de um exame de imagem cerebral. As metástases cerebrais clinicamente evidentes surgem em 1-5% dos doentes com CMT<sup>109</sup>. Se isoladas, são candidatos a ressecção cirúrgica ou EBRT (incluindo radiocirurgia estereotáxica). Se múltiplas, a terapêutica mais indicada é a radioterapia a todo o cérebro<sup>2, 110, 111</sup>.

Doentes com compressão medular por metástases ósseas, requerem tratamento urgente com glucocorticoides, descompressão cirúrgica, ou se tal não for possível, EBRT isolada<sup>112, 113</sup>. Para doentes com fraturas, as opções terapêuticas incluem cirurgia, termoablação, injeção de cimento ou EBRT<sup>114</sup>. Nas metástases ósseas dolorosas está recomendado o tratamento com bifosfonatos ou denosumab<sup>115, 116</sup>.

Em relação às metástases pulmonares, o tratamento vai depender do seu tamanho e localização. Se forem grandes e isoladas, deve ser utilizada ressecção cirúrgica, pequenas e periféricas, radiofrequência e se múltiplas e progressivamente maiores, terapêutica sistémica<sup>2</sup>.

Por último, as raras metástases cutâneas devem ser removidas cirurgicamente ou, quando múltiplas, tratadas com EBRT ou injeção percutânea de etanol<sup>2</sup>.

Em todos os doentes em que as metástases causem dor, compressão mecânica ou sinais e sintomas de produção excessiva hormonal devem ser utilizadas terapêuticas paliativas, tais como cirurgia, EBRT ou terapêutica sistémica.

### 6.3. *Terapêutica sistémica*

De acordo com a ATA, a terapêutica sistémica não deve ser utilizada em doentes com níveis séricos de CT e CEA elevados, sem doença metastática comprovada.

Além disso, não deve ser utilizada nos doentes que apresentem doença metastática estável de baixo volume, confirmada por estudos imagiológicos, ou com tempos de duplicação de CT e CEA superiores a 2 anos<sup>2, 117-119</sup>. A terapêutica sistémica fica então reservada para doentes com doença progressiva sintomática, em que a terapêutica convencional falhou ou não pode ser utilizada.

O uso de agentes citotóxicos “convencionais” de forma isolada ou em combinação não é considerado primeira linha em doentes com CMT persistente ou recorrente devido às baixas taxas de resposta terapêutica (15-20%) e devido ao efeito promissor das novas terapêuticas biológicas. Em doentes selecionados poderão ser utilizados, sendo os regimes terapêuticos mais eficazes aqueles que combinam a doxorubicina com outro agente, ou o 5-fluorouracilo com a dacarbazina<sup>120-122</sup>.

Tal como referi anteriormente, todos os doentes com MEN2A e B e cerca de metade dos doentes com CMT esporádico apresentam mutações germinativas do gene RET. Além disso os recetores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR) do tipo 1 e 2 estão frequentemente sobreexpressos nos doentes com CMT, tanto nas células tumorais como no endotélio vascular de suporte<sup>123</sup>. Muitos agentes terapêuticos que têm como alvo a cinase do VEGFR-2, tem também como alvo a cinase do RET. Nos últimos anos têm vindo a ser utilizados vários inibidores da tirosina-cinase (TKI), tais como gefitinib, cabozantinib, axitinib, imatinib, sunitinib, motesanib, sorafenib, e vandetanib, em ensaios clínicos com doentes com CMT em estadio avançado. No entanto, apenas o vandetanib (2011) e o cabozantinib (2012), de administração oral, foram aprovados pela FDA (U.S. Food And Drug Administration) e pela EMA (European Medicines Agency) para o tratamento de CMT agressivo e sintomático. O vandetanib é um inibidor das cinases do RET, EGFR e VEGFR, utilizado na dose máxima tolerada de 300 mg/dia, enquanto que o cabozantinib é um inibidor das cinases do RET, c-MET e VEGFR, utilizado na dose de 140 mg/dia. Ambos demonstraram em ensaios clínicos de fase III o potencial para controlo da doença, com respostas duradouras e aumentos significativos da sobrevida livre de progressão.



No entanto, para que tal se verifique é necessário o seu uso diário e crônico e a toxicidade a curto prazo destes agentes é significativa, o que faz com que muitos doentes reduzam a dose ou suspendam o tratamento. Além disso, existe pouca informação acerca da sua toxicidade crônica e não existem dados acerca da melhoria da sobrevida<sup>124-126</sup>. Assim sendo, estes fármacos têm apenas indicação nos doentes com carga tumoral significativa e progressão tumoral documentada.

## CONCLUSÃO

O CMT, embora bastante raro, apresenta grande morbimortalidade, principalmente se o diagnóstico for realizado tardiamente. Assim, torna-se essencial diagnosticar e tratar o mais precocemente possível.

O diagnóstico tem por base a história clínica e exame físico, mas também, exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente o doseamento sérico de CT e CEA, a ecografia, a citologia e ainda a pesquisa de mutações germinativas do gene RET.

O único tratamento como intenção curativa é a TT com esvaziamento do compartimento central,

e eventualmente lateral, tendo em conta os achados ecográficos e os valores de CT. É importante que o cirurgião resseque todos os compartimentos necessários aquando da primeira cirurgia, uma vez que cirurgias subsequentes terão maior dificuldade técnica e piores resultados. Caso a doença esteja já muito disseminada, o objetivo da cirurgia passa a ser paliativo, minimizando as complicações e o envolvimento de órgãos vitais. É, também, importante controlar os sintomas provocados pelo excesso hormonal, como diarreia e síndrome de Cushing.

No caso de doença metastizada à distância, as opções terapêuticas incluem ressecção cirúrgica, quimioembolização, radioterapia externa ou terapia sistémica dependendo da localização e características das metástases. A terapêutica sistémica encontra-se reservada para a doença progressiva sintomática, em que a terapêutica convencional falhou ou não pode ser utilizada. Em alguns doentes pode ainda ser utilizada terapêutica biológica, nomeadamente os TKI. Estes novos fármacos têm apenas indicação na doença progressiva significativa, uma vez que apresentam importantes efeitos laterais e relativamente poucos estudos a longo-prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matias-Guiu X and De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocrine pathology*. 2014; 25: 21-9.
2. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25: 567-610.
3. Hazard JB, Hawk WA and Crile G, Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1959; 19: 152-61.
4. Moley JF. Medullary thyroid cancer. *The Surgical clinics of North America*. 1995; 75: 405-20.
5. Randolph GW. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2013.
6. Goldman L and Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 25 ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
7. Abe K, Adachi I, Miyakawa S, et al. Production of calcitonin, adrenocorticotrophic hormone, and beta-melanocyte-stimulating hormone in tumors derived from amine precursor uptake and decarboxylation cells. *Cancer Res*. 1977; 37: 4190-4.
8. Baylin SB, Beaven MA, Engelman K and Sjoerdsma A. Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *The New England journal of medicine*. 1970; 283: 1239-44.
9. Hirsch PF, Gauthier GF and Munson PL. Thyroid Hypocalcemic Principle and Recurrent Laryngeal Nerve Injury as Factors Affecting the Response to Parathyroidectomy in Rats. *Endocrinology*. 1963; 73: 244-52.
10. Ishikawa N and Hamada S. Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. *Br J Cancer*. 1976; 34:111-5.
11. Zeytinoglu FN, Gagel RF, Tashjian AH, Jr., Hammer RA and Leeman SE. Characterization of neurotensin production by a line of rat medullary thyroid carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77: 3741-5.
12. Mato E, Matias-Guiu X, Chico A, et al. Somatostatin and somatostatin receptor subtype gene expression in medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998; 83: 2417-20.
13. Rodrigues P and Castedo JL. Síndrome MEN Tipo 2. *Arquivos de Medicina*. 2012; 26: 239-44.





14. Elisei R, Romei C, Cosci B, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: Experience with 807 individuals at one center. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92: 4725-9.
15. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 1995; 43: 123-7.
16. Ichihara M, Murakumo Y and Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer letters*. 2004; 204: 197-211.
17. Pachnis V, Mankoo B and Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development*. 1993; 119: 1005-17.
18. Zordan P, Tavella S, Brizzolara A, et al. The immediate upstream sequence of the mouse Ret gene controls tissue-specific expression in transgenic mice. *International journal of molecular medicine*. 2006; 18: 601-8.
19. Takahashi M, Ritz J and Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985; 42: 581-8.
20. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human molecular genetics*. 1993; 2: 851-6.
21. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993; 363: 458-60.
22. Carlson KM, Dou S, Chi D, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 1579-83.
23. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994; 367: 375-6.
24. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Human molecular genetics*. 1994; 3: 237-41.
25. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 1996; 44: 249-57.
26. Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *American journal of human genetics*. 1994; 55: 1076-82.
27. Schuffenecker I, Ginet N, Goldgar D, et al. Prevalence and parental origin of de novo RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma. Le Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine. *American journal of human genetics*. 1997; 60: 233-7.
28. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science (New York, NY)*. 1995; 267: 381-3.
29. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE and Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96: E863-8.
30. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97: E2031-5.
31. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013; 23: 50-7.
32. Malloy KM and Cunnane MF. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surgical oncology clinics of North America*. 2008; 17: 57-70, viii.
33. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2010; 8: 549-56.
34. Pacini F, Castagna MG, Cipri C and Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010; 22: 475-85.
35. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY and Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000; 88: 1139-48.
36. Griebeler ML, Gharib H and Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013; 19: 703-11.
37. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR and Borel Rinkes IH. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011; 17: 7-15.
38. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T and Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 802-6.
39. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clinical endocrinology*. 2003; 59: 156-61.
40. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, Palisson F, Hide M and McGrath JA. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1217-24.
41. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World journal of surgery*. 2004; 28: 1305-11.
42. Cohen MS, Phay JE, Albinson C, et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Annals of surgery*. 2002; 235: 648-54; discussion 54-5.



43. Papapaskeva K, Nagel H and Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22: 351-8.
44. Bugalho MJ, Santos JR and Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol.* 2005; 91: 56-60.
45. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ and Logrono R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35: 285-92.
46. Boi F, Maurelli I, Pinna G, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007; 92: 2115-8.
47. Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40: 394-8.
48. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2006; 154: 787-803.
49. Costante G and Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *The oncologist.* 2011; 16: 49-52.
50. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD and Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 2173-80.
51. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid.* 2011; 21: 1199-207.
52. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M and Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clinical chemistry.* 2004; 50: 1828-30.
53. Lorenz K, Elwerr M, Machens A, Abuazab M, Holzhausen HJ and Dralle H. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie.* 2013; 398: 403-9.
54. Trimboli P, Giovannella L, Crescenzi A, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. *Head & neck.* 2014; 36: 1216-23.
55. Colombo C, Verga U, Mian C, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 905-13.
56. Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014; 99: 1656-64.
57. Wells SA, Jr., Haagensen DE, Jr., Linehan WM, Farrell RE and Dilley WG. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1978; 42: 1498-503.
58. Mendelsohn G, Wells SA, Jr. and Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer.* 1984; 54: 657-62.
59. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, et al. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2004; 14: 468-70.
60. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Punaes MK, Vieira JG and Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid.* 2008; 18: 895-9.
61. DGS Norma 018/2013 de 26/11/2013 atualizada a 08/05/2015.
62. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007; 92: 4185-90.
63. Machens A and Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010; 95: 2655-63.
64. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual.* 7th ed.: New York, 2010.
65. A T, F S, G P and M B. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. *Current genomics.* 2011; 12: 618-25.
66. Romei C, Elisei R, Pinchera A, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1996; 81: 1619-22.
67. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer.* 2009; 100: 1777-83.
68. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 682-7.
69. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2010; 8: 512-30.
70. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. 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: 775-83.
71. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009; 19: 565-612.
72. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome – Influence of the stage on the clinical course. *Cancer.* 2002; 94: 44-50.



73. Zenaty D, Aigrain Y, Peuchmaur M, et al. Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 807-13.
74. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 1250-7.
75. Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS and Park CS. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery.* 2012; 36: 743-7.
76. Machens A, Holzhausen HJ and Dralle H. Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? *Surgery.* 2006; 139: 28-32.
77. Moley JF and DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Annals of surgery.* 1999; 229: 880-7; discussion 7-8.
78. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clinical endocrinology.* 1998; 48: 265-73.
79. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology.* 2001; 55: 403-9.
80. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S and Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 2007; 142: 289-93; discussion 94.
81. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ and Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005; 90: 2029-34.
82. Brauckhoff M, Machens A, Thanh PN, et al. Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. *Surgery.* 2010; 148: 1257-66.
83. Machens A and Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Annals of surgery.* 2013; 257: 751-7.
84. Salehian B and Samoa R. RET gene abnormalities and thyroid disease: who should be screened and when. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013; 5 Suppl 1: 70-8.
85. Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS and Wells SA, Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Annals of surgery.* 1996; 223: 472-8; discussion 8-80.
86. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Brauckhoff M and Dralle H. Management of lymph fistulas in thyroid surgery. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie.* 2010; 395: 911-7.
87. Roh JL, Kim DH and Park CI. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 424-9.
88. Sobol S, Jensen C, Sawyer W, 2nd, Costiloe P and Thong N. Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection. *Am J Surg.* 1985; 150: 503-9.
89. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2007; 33: 493-7.
90. Machens A and Dralle H. Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. *Annals of surgery.* 2013; 257: 323-9.
91. Ismailov SI and Piulatova NR. Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11: 357-63.
92. Elisei R and Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology.* 2012; 8: 466-75.
93. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1537-42.
94. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994; 78: 114-20.
95. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N and Hirokawa M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid.* 2007; 17: 635-8.
96. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF and Group GTES. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005; 90: 6077-84.
97. Fialkowski E, DeBenedetti M and Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World journal of surgery.* 2008; 32: 754-65.
98. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY and Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 2000; 135: 895-901.
99. Tisell LE, Hansson G, Jansson S and Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery.* 1986; 99: 60-6.
100. Tisell LE and Jansson S. Recent results of reoperative surgery in medullary carcinoma of the thyroid. *Wiener klinische Wochenschrift.* 1988; 100: 347-8.



101. Meijer JA, Bakker LE, Valk GD, et al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013; 168: 779-86.
102. Hellman DE, Kartchner M, Van Antwerp JD, Salmon SE, Patton DD and O'Mara R. Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979; 48: 451-5.
103. Deftos LJ and Stein MF. Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980; 50: 967-8.
104. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Vecchini G, Gogou L and Kaldrymides P. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Horm Res*. 2004; 61: 300-4.
105. Papotti M, Volante M, Komminoth P, Sobrinho-Simoes M and Bussolati G. Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns. *Seminars in diagnostic pathology*. 2000; 17: 109-19.
106. Bhandare N and Mendenhall WM. A literature review of late complications of radiation therapy for head and neck cancers: incidence and dose response. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2012; S2: 1-9.
107. Tung WS, Vesely TM and Moley JF. Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer. *Surgery*. 1995; 118: 1024-9; discussion 9-30.
108. Fromigue J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S and Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006; 91: 2496-9.
109. Borcek P, Asa SL, Gentili F, Ezzat S and Kiehl TR. Brain metastasis from medullary thyroid carcinoma. *BMJ case reports*. 2010; 2010.
110. Kim IY, Kondziolka D, Niranjana A, Flickinger JC and Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. *J Neurooncol*. 2009; 93: 355-9.
111. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL and Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003; 98: 356-62.
112. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J and Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012; 22: 125-30.
113. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; S158-64.
114. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96: 2296-307.
115. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clinical chemistry*. 2002; 48: 1505-10.
116. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001; 84: 1586-90.
117. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Annals of surgery*. 2007; 246: 815-21.
118. de Groot JW, Plukker JT, Wolfenbittel BH, Wiggers T, Sluiter WJ and Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clinical endocrinology*. 2006; 65: 729-36.
119. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P and Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2008; 69: 497-505.
120. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1998; 83: 372-8.
121. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1994; 5: 763-5.
122. Petrusson SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer*. 1988; 62: 1899-903.
123. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L and Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010; 20: 863-71.
124. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J and Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95: 2664-71.
125. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 134-41.
126. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31: 3639-46.

**Correspondência:**

ANA MARGARIDA ARAÚJO MARTINS  
e-mail: ana.margarida.a.martins@gmail.com

**Data de recepção do artigo:**

20/03/2017

**Data de aceitação do artigo:**

09/06/2017





