



MONOGRAFIA

MANEJO DO CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE FAMILIAR E SINDRÔMICO

Elaboração: Juliana Fernandes de Oliveira

Médica residente da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Email: ju.foliveira@yahoo.com.br

Fevereiro de 2017

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Juliana Fernandes de Oliveira

Manejo do carcinoma medular de tireóide familiar e sindrômico

Rio de Janeiro

2017

Juliana Fernandes de Oliveira

Manejo do carcinoma medular de tireóide familiar e sindrômico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do (a) Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Orientador: Prof. Dr. Terence Pires de Farias

Rio de Janeiro

2017

Juliana Fernandes de Oliveira

Manejo do carcinoma medular de tireóide familiar e sindrômico

Avaliado e Aprovado por:

Nome do orientador: Dr. Terence Pires de Farias

Ass. _____

Nome do avaliador: Dr Luiz Fernando Dias

Ass. _____

Nome do avaliador Dr Uliyanov Bezerra Toscano de Mendonça

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2017

*Dedico este trabalho aos pacientes
oncológicos, cuja perseverança e fé
impulsionam a pesquisa e dedicação para
nossa especialidade tão estigmatizante.*

RESUMO

OLIVEIRA, Juliana F. **Manejo do carcinoma medular de tireóide familiar e síndrômico**. Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

O carcinoma medular de tireoide é raro e tem alta taxa de mortalidade, principalmente quando relacionado à herança genética. A neoplasia endócrina múltipla e síndrome de câncer familiar tem uma variedade de sintomas que determinam exigem intervenções cirúrgicas a depender da agressividade. Formular uma revisão sobre o manejo clínico e cirúrgico do carcinoma medular de tireoide associado a síndromes genéticas. Artigos relevantes sobre carcinoma medular de tireoide hereditário, cirurgia precoce e seguimento destes pacientes foram selecionados através da PubMed. Todos os artigos em língua inglesa e com publicação a partir de 2010, com exceção para textos que discorressem acerca do histórico da doença. A fundamentação genética que envolve o carcinoma medular de tireoide foi ratificada. Propõe-se orientações com base no diagnóstico e tratamento precoce. é essencial reconhecer o tipo de carcinoma medular individualmente, a fim de indicar cirurgias e manejo adequado para atingir melhores resultados oncológicos.

Palavras-chave: CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE FAMILIAR; NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA; TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA; CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE SINDRÔMICO.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Juliana F. **Management of syndromic and familial medullary thyroid carcinoma**. Monography – INCA, Rio de Janeiro, 2017.

Medullary thyroid carcinoma is rare but has a high mortality rate, especially when the source is genetic inheritance. Multiple endocrine neoplasia and familial cancer syndrome have a spectrum of symptoms that determine interventions depending on tumor aggressiveness. Prepare an update of the clinical and surgical management of medullary thyroid carcinoma associated with genetic syndromes. Articles were identified from PubMed. A comprehensive data review was outlined with descriptors about hereditary medullary thyroid carcinoma, early surgery and follow-up of these patients. Original research articles available in the English language and published after 2010 were selected on the basis of their clinical relevance. Some articles published prior to 2010 were also included to discuss historical aspects. The genetic basis of syndromes that involve medullary thyroid carcinoma was confirmed, and guidance was developed for surgical management with a focus on early diagnosis, treatment and follow-up. It is essential that we characterize the type of medullary carcinoma for each patient. Early surgery and regulation of treatment strength can lead to better oncologic results.

Keywords: FAMILIAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA; MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA; PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY; SYNDROMIC MEDULLARY THYROID CARCINOMA

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação clínica do MEN2 e CMTF, e ocorrência do CMT 5 associado a tumores e outras doenças.

Tabela 2. Conduta nos pacientes com mutação RET. 10

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	DESENVOLVIMENTO.....	02
	2.1 CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE RISCO PARA O CMT E OS SINDRÔMICOS..	05
	2.2 DIAGNÓSTICO DO CMT	06
	2.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	06
	2.4 TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA EM CRIANÇAS COM CMT HEREDITÁRIO...	07
	2.5 TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA PARA CRIANÇAS COM MEN2A.....	07
	2.6 TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA PARA CRIANÇAS COM MEN2B.....	08
	2.7 CONDUTA NOS PACIENTES COM FEOCROMOCITOMA E MEN2A E MEN2B.	09
	2.8 CONDUTA NOS PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO E MEN2A..	10
	2.9 SEGUIMENTO DOS PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS.....	11
	2.10 CONDUTA NAS METÁSTASES À DISTÂNCIA.....	11
3	CONCLUSÃO.....	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireóide (CMT) é um tumor neuroendócrino maligno, das células parafoliculares C, da glândula tireóide. Ele é um tumor bastante heterogêneo, podendo ficar estável por muitos anos ou ser um tumor altamente maligno. O CMT é responsável por 3% de todos os cânceres de tireóide e por 14% das mortes relacionadas a câncer de tireóide de uma forma geral. Ele pode ser esporádico ou hereditário / sindrômico. Iremos nos deter a falar sobre o CMT hereditário e sindrômico, responsável por 25% de todos os casos de CMT [1].

O CMT é causado por uma simples mutação germinativa no rearranjo durante a transfecção (RET) protooncogene. Em 1991 o gene RET foi encontrado no cromossomo 10q11.2 onde vai codificar um receptor tirosina transmembrana [2]. Enquanto o CMT esporádico geralmente se apresenta como um clone unifocal de uma população de células tumorais, o CMT hereditário é tipicamente multifocal e bilateral [3].

Mais de 100 diferentes mutações germinativas no RET foram identificadas em famílias com CMT familiar (CMTF). Os códons mais afetados são 609, 611, 618, 620 (éxon 10), 634 (éxon 11), codificados pelo domínio rico em cisteína extracelular e os códons 768 (éxon 13) e 804 (éxon 14) do domínio intracelular tirosina quinase [4, 5, 6, 7].

As mutações germinativas são encontradas em 98% dos MEN2A, 95% dos MEN2B e 88% das famílias com CMTF. No MEN2A, a mutação no códon 634 responde por 85% de todas as mutações encontradas e a substituição da cisteína por arginina (C634R) é a mais frequente substituição de aminoácidos (50%). Mutações dos códons 609, 611, 618 e 620 (éxon 10) respondem por 10 a 15% das mutações restantes. No MEN2B, 95% dos pacientes possuem uma substituição da metionina por treonina no códon 918 (M918T), dentro do éxon 16. MEN2B com a mutação RET A833F (éxon 15), acometem 2 a 3% dos casos [8, 9, 10, 11,12].

Tanto a síndrome MEN2B quanto o CMTF são herdadas num padrão autossômico dominante. Mais de 1000 famílias com essas endocrinopatias já foram identificadas em todo o mundo.

Nas MEN2A, MEN2B e CMTF, as mutações são ativadas diferentemente de outras síndromes hereditárias. Elas são associadas com danos ao reparo de DNA, ou inativação de genes supressores. A recente descoberta das mutações somáticas no

HRAS, KRAS e MRAS, ocorrendo em 10 a 45% do CMT esporádico, sugerem uma via molecular alternativa para o desenvolvimento desta malignidade [13, 14].

Foi realizado uma revisão extensa com artigos extraídos do PubMed, a partir dos descritores acerca do carcinoma medular de tireoide hereditário e suas modalidades de tratamento. Também foram relevantes outros trabalhos sugerindo novas nomenclaturas e classificações de acordo com a agressividade dos sintomas manifestados. As publicações necessariamente eram em língua inglesa, a partir do ano de 2010. Alguns artigos com aspectos históricos são de décadas anteriores. É possível sugerir novas orientações para o tratamento cirúrgico da doença.

2. DESENVOLVIMENTO

A MEN2A é responsável por 80% das síndromes hereditárias do CMT. Todos os pacientes apresentarão CMT, 50% feocromocitoma e 25 – 30% hiperparatireoidismo dependendo da mutação do códon no RET. Pacientes com MEN 2A também podem desenvolver líquen cutâneo com amiloidose e Doença de Hirschsprung. O feocromocitoma vai se desenvolver em aproximadamente 50% tanto nos pacientes com MEN2A como MEN2B. A média de apresentações é aos 36 anos. Geralmente são benignos e confinados a uma única glândula adrenal. Em 65% dos casos podem ser multicêntricos e bilaterais. Pacientes com feocromocitoma unilateral desenvolverão um feocromocitoma contralateral num período estimado em 10 anos [15, 16, 17].

O feocromocitoma tem uma importante morbidade e mortalidade. Portanto em paciente MEN2A e MEN2B é importantíssimo descartar sua presença, antes da cirurgia da tireóide. As metanefrinas devem ser mensuradas no plasma e na urina, e exames como a tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética devem ser solicitadas para diagnosticar massas em suprarrenais [18, 19, 20, 21].

Adrenalectomia unilateral está indicada, na presença de um feocromocitoma unilateral, e no bilateral ambas as suprarrenais são ressecadas sob reposição de corticoides, no perioperatório. O tratamento padrão é via laparoscópica, sendo a adrenalectomia subtotal também muito utilizada no intuito de preservar a função da suprarrenal [22, 23, 24, 25, 26].

O hiperparatireoidismo desenvolve em 25-30% dos pacientes com MEN2A. A hipercalcemia é leve e 85% dos pacientes são assintomáticos. O tamanho das paratireóides varia muito, podendo estar acometidas de 1 a 4 glândulas, sendo o padrão

histológico mais acometido a hiperplasia pseudonodular. No MEN2A, o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo pode variar desde a simples ressecção da única glândula aumentada (com dosagem do PTH intraoperatório) até a ressecção subtotal das quatro glândulas deixando um remanescente de uma única glândula ou fazendo um autotransplante heterotrópico da mesma [27, 28].

O líquen cutâneo com amiloidose ocorre em 10% das famílias com MEN2A. Acometem principalmente a região escapular, com um prurido intenso devido aos depósitos amiloides [29, 30].

A Doença de Hirschsprung pode acometer pacientes com MEN2A e CMTF, caracterizada pela falha das células da crista neural em migrar, proliferar e se diferenciar dentro da submucosa intestinal (Meissner), mioentérica (Auerbach) e submucosa profunda (Henle), nos plexos intestinais. A principal mutação está no RET e no receptor 3 do endotélio [31].

O MEN2B responde por 5% dos CMT hereditários, 50% vão desenvolver feocromocitomas, apresentando hábitos marfanóide, anormalidades oculares, anormalidades musculoesqueléticas, ganglioneuromatose generalizada. Mais de 90% dos pacientes vão desenvolver sintomas abdominais como dor, constipação, diarreia, megacólon [32, 33].

É importante que o médico que primeiro atendeu uma criança com MEN2B esteja bastante atento, visto que, esta é uma síndrome altamente agressiva e a tireoidectomia indicada no momento certo, pode ser curativa [34, 35].

O carcinoma medular de tireóide familiar acomete 15% dos CMT hereditários.

Em 1968 Stener descreveu uma família com CMT, feocromocitoma e Síndrome de Cushing. Sugeriram o nome de NEM2 [36].

Fardon descreveu o CMT. Originalmente era necessário 10 membros da família com CMT, múltiplos serem afetados ou possuírem a mutação por mais de 50 anos e uma adequada história médica para excluir feocromocitoma e hiperparatireoidismo [37].

Uma definição menos rígida foi a presença de pelo menos 4 membros de família com CMT, sem outras manifestações MEN2A [38]. Definir e distinguir estas duas entidades tem sido um desafio, com muita controvérsia, visto que a caracterização prematura de um CMTF pode ser uma falha na identificação de um feocromocitoma. Isto é muito bem ilustrado em famílias com mutação RET, códon G533C no éxon 8. Em 2003, no Brasil, uma grande família com 6 gerações tinha esta mutação,

incluindo 76 membros que eram apenas portadores do gene (29 com CMT e nenhum com feocromocitoma ou hiperparatireoidismo), sendo discutido como tendo CMTF [39].

Subsequentemente, um paciente desta família desenvolveu feocromocitoma e outros investigadores dos EUA e Grécia também relataram casos semelhantes com famílias com RET códon G533C mutado, que desenvolveu feocromocitoma tempos depois, esclarecendo que esta mutação está associada com MEN2A [40, 41, 42, 43].

Atualmente, a opinião da maioria dos investigadores clínicos é de que o CMTF não pode ser enquadrado como uma síndrome única. Por outro lado, deve ser uma variante do espectro de doenças correlacionadas com a síndrome MEN2A. A ATA (*American Thyroid Association*) concorda que o CMTF não pode ser definido como uma síndrome hereditária distinta da MEN2A e MEN2B [37, 38].

Portanto, o CMTF deve ser reorganizado como uma variante do MEN2A, incluindo famílias que só tenham CMT, com critérios originais do CMTF, famílias pequenas com pelo menos duas gerações, mas menos que 10 gerações, com mutações germinativas no RET, famílias pequenas de uma única geração com pelo menos dois membros com uma mutação germinativa RET [45].

Dessa forma, deve haver duas síndromes MEN2: MEN2A e MEN2B. Dentro da MEN2A, que responde por 95% das MEN2, ela vai se subdividir em 4 variantes:

1. MEN2A – CMT, menos frequente feocromocitoma e hiperparatireoidismo ou ambos;
2. MEN2A – idêntico ao 1, associado a líquen cutâneo com amiloidose;
3. MEN2A – com Doença de Hirschsprung;
4. MEN2A – com CMTF (famílias com mutações germinativas, com CMT, mas que ainda não apresentaram feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo) [45].

Podemos ver então, na tabela 1 abaixo, um resumo das principais doenças acometendo as neoplasias endócrinas múltiplas [46].

Tabela 1 – Classificação clínica do MEN2 e CMTF, e ocorrência do CMT associado a tumores e outras doenças.

Subtipo	Percentual	Início anos	CMTF %	FEO%	HPT%	Doenças associadas
MEN2A	56	10	100	50	25	Línquem cutâneo amiloide, Doença de Hirschsprung
MEN2B	9	2	100	50	-	Ganglioneuromatose, hábitos marfanóide
CMT	35	30	95	-	-	Raro

CMT = carcinoma medular de tireóide; FEO = feocromocitoma; HPT= hipoparatiroidismo.

2.1 CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE RISCO PARA O CMT E OS SINDRÔMICOS

A *North American Neuroendocrine Tumor Society*, *The National Comprehensive Cancer Network* e a *American Thyroid Association* (ATA) publicaram *guidelines* para condutas em pacientes com CMTF. Os termos utilizados foram níveis I, II, III ou alto, bem alto ou mais alto para designar aumentos progressivos de agressividade do CMT [37, 47, 48].

A agressividade foi baseada no desenvolvimento do CMT em idades menores, assim como no aparecimento de metástases. A ATA utilizou as letras A, B, C, D de acordo com o grau crescente de agressividade. Criou-se certo grau de confusão, portanto em 2015 a ATA criou uma força tarefa para reformular esses critérios [45]. Desta forma, a categoria D mudou para HST – *highest risk*; categoria C para H – *high risk*; categoria A e B para uma nova categoria MOD – *moderate risk*.

- ATA-HST: categoria que inclui pacientes com MEN2B e RET códon M918T mutado;
- ATA-H: categoria que inclui pacientes com mutação no RET códon C634 e RET códon A883F;
- ATA-MOD: todas as outras mutações diferentes das citadas acima. (Exemplo: G533C, C609F, C611F, C620F, C630, D631, K666E, E768D, L790F, V804L, 5891A) [45].

2.2 DIAGNÓSTICO DO CMT

De uma forma geral, a medida dos níveis séricos de calcitonina especialmente após estímulos secretagogos como cálcio ou pentagastrina ou uma combinação dos dois serve como uma avaliação primária ou screening para membros de famílias em risco para CMTF. Desde a introdução da análise de detecções de mutações no RET, estes dois métodos acima raramente são utilizados [49].

Os valores de referência para calcitonina basal sérica são de <10pg/ml para homens e <5pg/ml para mulheres.

Em famílias novas com CMT hereditário onde o estado do RET é desconhecido, a estratégia utilizada para diagnosticar os membros em risco é sequenciar os éxons mais comumente afetados. Se negativos, sequenciar os demais éxons. Se nenhuma mutação for encontrada, será necessário codificar toda a região do gene [50]. A maioria dos laboratórios faz sequência dos éxons 10, 11 (C609, C611, C618, C620, C630, C634), 13, 14, 15 e 16. Alguns laboratórios sequenciam o éxon 8. O diagnóstico pré-natal é oferecido em alguns laboratórios, utilizando o COLD-PCR combinado com o HRM (high resolution melting), com uma análise que chega a 100% de acurácia [51].

Pacientes com fenótipo MEN2B devem ser testados para mutação do códon RET M918T (mutação do éxon 16) e se negativo, investigar mutação do códon RET A883F (éxon 15). Se não for encontrada mutação, todo o RET deve ser codificado [52].

2.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético e testes genéticos para mutações germinativas devem ser oferecidas para:

- a) Parentes em 1º grau de pacientes com comprovado CMTF;
- b) Pais cujos filhos têm CMTF;
- c) Pacientes com líquen cutâneo com amiloidose;
- d) Crianças ou jovens com Doença de Hirschsprung e mutação germinativa no éxon 10 RET e adultos com MEN2A e mutação no éxon 10 que tenham sintomas sugestivos de Doença de Hirschsprung [45].

Pacientes com nódulos tireoideanos, cuja punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi positiva para CMT, terá de ter seu diagnóstico diferencial com carcinoma

papilífero de tireóide, carcinoma folicular de tireóide, paraganglioma e eventualmente sarcomas e linfomas. O CMT expressa citoqueratina A, mas os mais importantes são calcitonina (CTN) e CEA. A imunocitoquímica ou imunohistoquímica quando o tumor é muito indiferenciado pode ser reduzida para CTN e muito positiva para CEA [53]. Deve-se ter ausência de positividade para tireoglobulina.

Portanto, paciente com um CMT sem história familiar deve pesquisar análise direta de seu DNA de células sanguíneas para detectar mutações germinativas do RET. Se for descoberto CMT hereditário, deve-se pesquisar feocromocitoma e hiperparatireoidismo, assim como dosagem de CTN e CEA.

Níveis de calcitonina menores que 500pg/ml dificilmente o paciente terá metástase à distância. Ultrassonografia é o melhor exame para pescoço, tireóide e linfonodos cervicais. Tomografia computadorizada para diagnosticar metástase pulmonar e mediastinal. Para diagnóstico de metástase hepática, tomografia computadorizada em 3 fases ou ressonância contrastada são os exames mais sensíveis. Cintilografia óssea e ressonância magnética axial são os mais sensíveis para metástase óssea. 2-18F-fluoro-deoxy-d glicose (FDG) e F-dihydroxyphenylalanina (F-dopa-PET/CT) são menos sensíveis em detectar metástases [54].

É importante salientar que níveis de CTN pode ser fator preditivo de metástases cervicais. Níveis normais são abaixo de 10pg/ml. Se o paciente tiver nível de CTN abaixo de 20pg/ml, a chance de metástase cervical é muito baixa. Níveis acima de 20, 50, 200 e 500pg/ml refletem: metástase linfonodal central e ipsilateral lateral (II, III, IV); contralateral central e lateral; e mediastino superior [55]. Mesmo na ausência de linfonodos, com CTN > 20pg/ml o pescoço deve ser esvaziado.

2.4 TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA EM CRIANÇAS COM CMT HEREDITÁRIO

Os principais critérios para indicar uma cirurgia profilática em um paciente com uma síndrome de câncer hereditário são:

1. A mutação genética que causa o tumor maligno é causada por penetrância completa ou quase completa;
2. Existe um teste extremamente confiável para se detectar a mutação;
3. O órgão em risco é prescindível ou senão, existe uma terapia de reposição da função do órgão;

4. O órgão pode ser removido com mínima morbidade ou sem mortalidade;
5. Existe teste para saber se a cirurgia foi curativa.

Usaremos o termo profilático para definir a remoção da tireóide antes de desenvolver CMT, ou quando estiver “silencioso” e restrito à glândula. Atualmente o maior questionamento não é se a tireoidectomia profilática deva ser ou não realizada, o maior problema é quando e em que idade ela deve ser feita.

Existe uma grande heterogeneidade não só no início do tumor, assim como sua agressividade, não só entre diferentes famílias com a mesma mutação RET (exceção para mutação do códon 634 e 918), mas diferenças de expressão dentro da mesma família com a mesma mutação.

Sendo assim, a decisão em qual idade deva ser realizada a tireoidectomia profilática, não vai mais ser baseada apenas na análise direta do DNA, mas uma associação com níveis de CTN séricos estimulados [55].

O principal problema da tireoidectomia profilática principalmente em crianças muito jovens é o alto índice de hipoparatiroidismo, fundamentalmente quando realizada abaixo de 2 anos de idade. A tireoidectomia deve ser realizada no CMT quando a CTN começar a aumentar acima dos 5 anos de idade, alteração na ultrassonografia, tendo uma avaliação rigorosa de 6 – 6 meses. Se os pais estiverem muito preocupados, esta deve ser feita aos 5 anos de idade [55].

2.5 TIROIDECTOMIA PROFILÁTICA PARA CRIANÇAS COM MEN2A

Crianças com MEN2A e mutação no RET códon 634 (categoria ATA-H), geralmente desenvolvem CMT nos primeiros anos de vida. Portanto, exame físico, ultrassonografia e dosagem da CTN, devem começar aos 3 anos de vida. Os da categoria ATA-MOD, menos agressivos que o ATA-H, tipicamente desenvolvem CMT numa idade mais tardia.

A CTN é importantíssima e se estiver abaixo de 40pg/ml uma tireoidectomia total sem esvaziamento cervical é uma terapia adequada. Esta cirurgia, principalmente no grupo ATA-H, deve ser realizada com 5 anos de idade ou antes. Crianças da categoria ATA-MOD, acompanhadas de perto, com níveis baixos de CTN, podem postergar a tireoidectomia para a juventude [56].

2.6 TIROIDECTOMIA PROFILÁTICA PARA CRIANÇAS COM MEN2B

Nos pacientes com MEN2B e mutação do códon RET M918T (ATA-HST), o CMT é altamente agressivo e a possibilidade da tireoidectomia deve ser considerada o mais rápido possível. Estas crianças devem ter suas tireoidectomias realizadas no primeiro ano de vida e se possível no primeiro mês de vida. Os níveis de CTN são muito elevados no primeiro mês de vida. As paratireoides muito difíceis de serem identificadas. Na ausência de linfonodos suspeitos, o cirurgião deve realizar o esvaziamento central, se encontrar as paratireoides.

É importante salientar que apenas 25% dos pacientes com MEN2B sabe ao nascimento que são portadores desta mutação e 75% tem a mutação no RET com os pais fenotipicamente normais, portanto o diagnóstico é feito mais tardiamente [57].

2.7 CONDUTA NOS PACIENTES COM FEOCROMOCITOMA E MEN2A E MEN2B

Um paciente com feocromocitoma não diagnosticado que vai se submeter a uma tireoidectomia, encontra-se em grave risco com potencial índice de mortalidade. Portanto, no CMT hereditário, é crucial se excluir o feocromocitoma com a medida das metanefrinas urinárias ou no plasma, TC ou RNM abdominais são importantes para sua localização. Se for descoberto, a cirurgia do CMT, na presença de um feocromocitoma único, a adrenalectomia unilateral é suficiente, sabendo-se que o feocromocitoma contralateral vai se desenvolver num período de 10 anos. Se for bilateral, pelo risco de crises addisonianas, alguns cirurgiões tem preferido a adrenalectomia subtotal, preservando 10 a 15% da suprarrenal, porém corticoides devem ser fornecidos antes, durante e após a cirurgia. A recidiva é de 20% em 10 anos com este procedimento. O rastreamento para o feocromocitoma deve ser iniciado aos 11 anos com crianças ATA-H e ATA-HST e aos 16 anos com crianças ATA-MOD [58].

2.8 CONDUITA NOS PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO E MEN2A

A investigação do hiperparatireoidismo (HPT) deve iniciar aos 11 anos em pacientes ATA-H e aos 16 anos em pacientes ATA-MOD. Deve incluir dosagem do cálcio corrigido pela albumina, cálcio ionizado, cálcio total e PTH (todos séricos).

O HPT vai ocorrer em pacientes com mutação no códon exon 11, mais frequentemente no códon 634 e menos frequentemente no exon 10. Ao contrário do que ocorre com pacientes com MEN1. O HPT é mais leve e assintomático no MEN2A [59].

As opções de tratamento são: A) paratireoidectomia subtotal, deixando 1 glândula; B) paratireoidectomia total com autotransplante de pequenas porções da glândula menos afetada no antebraço ou região esternal; C) ressecção apenas da glândula aumentada com monitorização intraoperatória do PTH (procedimento mais adotado) [60]. Pacientes que desenvolvem o HPT após a tireoidectomia para tratamento do CMT, devem ter a mesma conduta acima descrita.

Tabela 2 – Conduta nos pacientes com mutação RET.

Característica	Códons: 321, 515, 533, 600, 603, 606, 635, 649, 666, 768, 776, 790, 791, 804, 819, 833, 844, 861, 891, 912	Códons: 609, 611, 618, 620, 630, 631	Códons: 634, 883	Códon: 918
Categoria ATA	MOD	-	H	HST
MEN2 subtipo	CMTF	CMTF/MEN2A	MEN2A	MEN2B
CMT: agressividade	Moderado	Alto	Alto	Altíssimo
CMT: idade de início	Jovem/ adulto	5 anos	< 5 anos	Primeiros meses de vida
Fazer tireoidectomia profilática	CTN elevar e/ou 5-10 anos ou ordem familiar	5 anos	< 5 anos	Primeiros meses de vida
Investigar feocromocitoma	Começa aos 16 anos	Começar aos 16 anos	Começar aos 11 anos	Começar aos 11 anos
Investigar hiperparatireoidismo	Começar aos 16 anos	Começar aos 16 anos	Começar aos 11 anos	Começar aos 11 anos

MOD = risco moderado de agressividade do carcinoma medular de tireóide; H = alto risco; HST = altíssimo risco; CTN = calcitonina.

2.9 SEGUIMENTO DOS PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS

Os pacientes devem ser avaliados aos primeiros 6 meses com exame físico e determinação dos níveis de CTN e CEA. Se os níveis destes dois marcadores estiverem indetectáveis dentro de um período de 5 anos, não há necessidade de novos estudos, e os pacientes são seguidos anualmente. Importantíssimo é o tempo de duplicação dos valores destes marcadores. Se o nível da CTN duplica num intervalo de tempo entre 6 meses e 2 anos, a sobrevida em 5 e 10 anos é de 92 a 37% respectivamente, enquanto que se a CTN duplica num período inferior a 6 meses, a sobrevida em 5 a 10 anos é de 25 e 8% [61]. A CTN e CEA estão fortemente correlacionados, porém o CEA pode subir sem a CTN se alterar. Se durante este seguimento, a CTN se eleva a 150 – 200pg/ml, por exemplo, e a TC demonstra linfonodos, um esvaziamento cervical está indicado, porém se não há evidência de linfonodos, o esvaziamento compartimental só será curativo em 30% dos pacientes [62].

2.10 CONDUTA NAS METÁSTASES À DISTÂNCIA

O desenvolvimento de metástase à distância irá provocar uma queda drástica na sobrevida destes pacientes. A sobrevida em 1 anos será de 51%, 26% aos 5 anos, 10% aos 10 anos. As respostas ao tratamento com quimioterapia são fracas, variando de 10 a 20%. A doxorubicina é a droga mais utilizada e aprovada [63].

A radioimunoterapia dirigida com anticorpo monoclonal bioespecífico como o I131 contra o CEA tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos, mas não existe um estudo prospectivo randomizado fase III [64].

A terapia de alvo molecular, principalmente inibidores da tirosinoquinase tem sido bastante estudada. Vários estudos mostram respostas que variam de 2 a 50%. Dois exemplos são o vandetanib e cabozantinib, avaliados em estudos prospectivos randomizados, duplo cegos, fase III. Demonstraram significativa melhora na sobrevida livre de doença quando comparados com o placebo, sendo aprovados pelo FDA (Federal Drug Administration), para tratamento do CMT avançado [65, 66].

3 CONCLUSÃO

A literatura demonstra a importância de cada vez mais conhecermos e aplicarmos na rotina clínica a associação genótipo-fenótipo dos pacientes com carcinoma medular da tireoide. Vale ressaltar que a cirurgia ainda é o único tratamento potencialmente curativo para estes pacientes e a mesma deve ser realizada o mais precoce possível o que tem permitido, sob os cuidados de cirurgiões experientes, mudar a história natural dessa enfermidade. E assim transformar uma neoplasia potencialmente fatal numa doença curável.

Espera-se que a continuidade dos avanços na biotecnologia e a quantidade de informações genômicas já existentes permitam a geração de novas drogas e novos tratamentos. Assim como o desenvolvimento de novas classes de terapias de alvo molecular, a era da medicina personalizada. Dessa forma assegurar um melhor controle desta e outras doenças hereditárias.

REFERÊNCIAS

1. 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(6):775-83.
2. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. *Human Mol Genet*. 1993; 2(7):851-6.
3. Pinchot SN, Sippel RS, Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. *Their Clin Risk Manag*. 2008; 4 (5):935-47.
4. Carlomagno F, Salvatore G, Cirafici AM, et al. The diferente RET-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype, *Cancer Res*. 57 (1997) 391 – 395.
5. Cosci B., Vivaldi A., Romei C., et al. In silico and in vitro analysis of rare germline allelic variants of RET oncogene associated with medullary thyroid cancer, *Endocr. Relat. Cancer*, 18 (5) (2011), pp. 603–612.
6. D'Aloiso L., Carlomagno F., Bisceglia M, et al. Clinical case seminar: in vivo and in vitro characterization of a novel germline RET mutation associated with low-penetrant nonaggressive familial medullary thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91 (2006), pp. 754–759.
7. Pasini A., Geneste O., Legrand P., et al. Oncogenic activation of RET by two distinct FMTC mutations affecting the tyrosine kinase domain *Oncogene*, 15 (1997), pp. 393–402.
8. Eng, D C.. Clayton, I. Schuffenecker, G. Lenoir, G. Cote, R.F. et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis *JAMA*, 276 (1996), pp. 1575–1579.
9. Mulligan L.M., Eng, C., C.S. Healey, D. Clayton, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat. Genet.*, 6 (1994), pp. 70–74.
10. Gimm O., Marsh D.J., Andrew S.D., Frilling A., Dahia P.L.,et al. Eng. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82 (1997), pp. 3902–3904.
11. Miyauchi A., Futami H., Hai, T N.. Yokozawa, K. Kuma, et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90 (1999), pp. 1–5.
12. Smith D.P., Houghton C., Ponder B.A.. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B. *Oncogene*, 15 (1997), pp. 1213–1217.
13. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E863–E868.
14. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013;23:50–57.
15. Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. 1994;367:380–383.

16. Jain S. The many faces of RET dysfunction in kidney. *Organogenesis*. 2009;5:177–190.
17. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg*. 1993;217:595–601; discussion 601–603.
18. Jain S. The many faces of RET dysfunction in kidney. *Organogenesis*. 2009;5:177–190.
19. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, . From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family. *J Intern Med*. 1995;238:347–356.
20. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:479–491.
21. 36. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. *Phaeochromocytoma*. *Lancet*. 2005 ; 366:665–675.
22. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg*. 1993;217:595–601; discussion 601–603.
23. de Graaf JS, Dullaart RP, Zwierstra RP. Complications after bilateral adrenalectomy for phaeochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2—a plea to conserve adrenal function. *Eur J Surg*. 1999;165:843–846.
24. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quasebarth MA, Moley JF. Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surg*. 1996;183:1–10.
25. Mazzaglia PJ, Vezeridis MP. Laparoscopic adrenalectomy: balancing the operative indications with the technical advances. *J Surg Oncol*. 2010;101:739–744.
26. Scholten A, Valk GD, Ulfman D, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: a feasible surgical strategy. *Ann Surg*. 2011;254:1022–1027.
27. Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr J*. 2009;56:545–551.
28. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract*. 2011;17:7–15.
29. Nunziata V, Giannattasio R, Di Giovanni G, D'Armiento MR, Mancini M. Hereditary localized pruritus in affected members of a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30:57–63.
30. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1989;111:802–806.
31. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet*. 2008;45:1–14.
32. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut*. 1999;45:143–146.
33. Cohen MS, Phay JE, Albinson C, . Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg*. 2002;235:648–654; discussion 654–655.

34. Sanso GE, Domene HM, Garcia R,. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer*. 2002; 94:323–330.
35. Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC. Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1393–1398.
36. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR, 1968 Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 47:371–409.
37. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, Wells SA, Jr. 1986 Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg* 73:278-281.
38. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, *et al*. 1996 The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 276:1575–1579.
39. Da Silva AM, Maciel RM, Da Silva MR, Toledo SR, De Carvalho MB, Cerutti JM 2003 A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(533)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5438–5443.
40. Oliveira MN, Hemerly JP, Bastos AU, Tamanaha R, *et al* 2011 The RET p.G533C mutation confers predisposition to multiple endocrine neoplasia type 2A in a Brazilian kindred and is able to induce a malignant phenotype in vitro and in vivo. *Thyroid* 21:975–985.
41. Peppia M, Boutati E, Kamakari S, Pikounis V, *et al*. 2008 Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 159:767–771.
42. Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka T, Avgoustis C, Yannoukakos D, *et al*. 2007 A newly detected mutation of the RET protooncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hormones (Athens)* 6:152–156.
43. Castro MR, Thomas BC, Richards ML, Zhang J, Morris JC 2013 Multiple endocrine neoplasia type 2A due to an exon 8 (G533C) mutation in a large North American kindred. *Thyroid* 23:1547–1552.
44. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, SA Wells Jr, *et al* 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658–5671.
45. Wells SA Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, *et al*. (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma, *Thyroid*. June 2015, 25(6): 567-610.
46. Macher HC, Martinez-Broca MA, Rubio-Calvo A, Leon-Garcia C, Conde-Sanchez M, Costa A, *et al*. (2012) Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Using COLD-PCR Combined with HRM Genotyping Analysis from Maternal Serum. *PLoS ONE* 7(12): e51024.
47. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, JP Shah *et al*, 2010 Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 8:512–530.

48. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K 2010 The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 39:775–783.
49. Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg.* 1978;188:139–141. ,
50. Elisei R, Romei C, Cosci B, . RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4725–4729.
51. Macher HC, Martinez-Broca MA, Rubio-Calvo A, Leon-Garcia C, et al 2012 Non-invasive prenatal diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2A using COLD-PCR combined with HRM genotyping analysis from maternal serum. *PLoS One* 7:e51024.
52. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics.* 2012;67(Suppl 1):69-75
53. Mendelsohn G, Wells SA Jr, Baylin SB 1984 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* 54:657–662
54. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, et al 2007 Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4185–419
55. Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci B et al 2012 The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab* 97:426–435.
56. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr 2005 Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 3.53:1105–1113.
57. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, et al. 2002 Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 94:44–50.
58. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, MI Hu, et al, 2013 The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1813–E1819.
59. Carling T, Udelsman R 2005 Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 257:27–37.
60. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH 2011 Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract* 17:7–15.
61. Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, . Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 1984;199:461–466.
62. Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery.* 1986;99:60–66.

63. Scherübl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116:21–23.
64. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:1705–1711.
65. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:134–141.
66. Schoffski P, Elisei R, Mueller M.. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl):5508.