

Juliana Fernandes de Oliveira<sup>1</sup>, Arli Regina Lopes Moraes<sup>1</sup>, Juliana Maria de Almeida Vital<sup>1</sup>, José Gabriel Miranda da Paixão<sup>1</sup>, Paulo José de Cavalcanti Siebra<sup>1</sup>, Fernanda Vaisman<sup>2</sup>, Fernando Luiz Dias<sup>3</sup>, Ana Carolina Fernandes de Oliveira<sup>4</sup>, Terence Pires de Farias<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médica (o) residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço com Ênfase em cirurgias de grande porte no Instituto Nacional de Câncer – INCA – MS/Rio de Janeiro/RJ – Brasil. <sup>2</sup> PhD em Endocrinologia Na Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro/ RJ - Brasil. Departamento de Endocrinologia do Instituto Nacional de Câncer – INCA – MS / Rio de Janeiro/ RJ - Brasil. <sup>3</sup> Chefe da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer – INCA – MS / Rio de Janeiro / RJ – Brasil. Professor Titular do Curso de Pós graduação de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Pontifícia Universidade Católica – PUC – Rio de Janeiro/RJ. <sup>4</sup> Médica Otorrinolaringologista - Residência Médica no Serviço de Otorrinolaringologia no Hospital Onofre Lopes - UFRN - Natal/RN. <sup>5</sup> Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Pesquisador do Instituto Nacional de Câncer – INCA – MS/ Rio de Janeiro / RJ – Brasil. PhD em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA – MS / Rio de Janeiro/RJ. Professor Assistente do Curso de Pós graduação de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Pontifícia Universidade Católica – PUC – Rio de Janeiro/RJ.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireóide (CMT) é um tumor neuroendócrino maligno, das células parafoliculares C, da glândula tireóide. 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 síndrômico, este último corresponde 25% dos casos.

O CMT é causado por mutação do protoncogene RET, encontrado no cromossomo 10q11.2 onde vai codificar um receptor tirosina transmembrana [2]. Mais de 100 diferentes mutações germinativas no RET foram identificadas em famílias com CMT familiar (CMTF).

As mutações germinativas são encontradas em 98% dos MEN2A (Neoplasia Endócrina Múltipla 2 A), 95% dos MEN2B (Neoplasia Endócrina Múltipla 2 B) 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 (50%). No MEN2B, 95% dos pacientes possuem uma substituição da metionina por treonina no códon 918 (M918T), dentro do éxon 16.

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.

Diante da relevância clínica e patológica, foi realizado um levantamento bibliográfico com fontes recentes do PubMed com enfoque nas definições do Carcinoma medular síndrômico, repercussões clínicas e tratamento cirúrgico aplicável para cada entidade.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

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

## CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE RISCO (ATA)

A classificação quanto a agressividade da síndrome é baseada no desenvolvimento do CMT em idades menores e surgimento de metástases. A *American Thyroid Association* utiliza:

| ATA-HST (highest risk)               | ATA-H (high risk)                   | ATA-MOD (moderate risk) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| • Mutação do MEN2B e RET códon M918T | • Mutação no RET códon C634 e A883F | • Demais mutações       |

## DISGNÓSTICO

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.

O diagnóstico pré-natal é oferecido em alguns laboratórios, utilizando o COLD-PCR combinado com o HRM (*high resolution melting*).

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. Se for descoberto CMT hereditário, deve-se pesquisar feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

## RAZÕES PARA TIREOIDECTOMIA PROFILÁTICA

1. O tumor maligno é causada por mutação com penetrância completa ou quase completa;
2. Existe um teste para se detectar a mutação;
3. O órgão em risco é prescindível / existe terapia substitutiva;
4. O órgão pode ser removido com mínima morbidade e sem mortalidade;
5. Existe teste para saber se a cirurgia foi curativa.

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              |
|---|--|--------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Categoria ATA</b>                    | MOD  | -                                    | H                   | HST                     |
| <b>MEN2 subtipo</b>                     | CMTF   | CMTF/MEN2A                           | MEN2A               | MEN2B                   |
| <b>CMT: agressividade</b>               | Moderado   | Alto                                 | Alto                | Altíssimo               |
| <b>CMT: idade de início</b>             | Jovem/ adulto  | 5 anos                               | < 5 anos            | Primeiros meses de vida |
| <b>Fazer tireoidectomia profilática</b> | CTN elevar e/ou 5-10 anos ou ordem familiar  | 5 anos                               | < 5 anos            | Primeiros meses de vida |
| <b>Investigar feocromocitoma</b>        | Começa aos 16 anos   | Começar aos 16 anos                  | Começar aos 11 anos | Começar aos 11 anos     |
| <b>Investigar hiperparatiroidismo</b>   | 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.

## SEGUIMENTO PÓS TIREOIDECTOMIA

Seguimento semestral com exame clínico, dosagem de CEA e Calcitonina:

- CEA e CTN indetectável em 5 anos: seguimento anual;
- CEA e CTN duplicam em 6 meses: sobrevida cai para 25% em 5 anos;
- CTN alta e Tomografia com linfonodos: requer esvaziamento cervical;
- Metástase a distância implica em sobrevida de 51% em um ano.

Tabela 3 – Casuística de CMT no INCA:

|              | Mutação RET       | Pacientes | FEO | HPT | Doenças associadas                               |
|--------------|-------------------|-----------|-----|-----|--|
| <b>CMT</b>   | (presente em 20%) | 116       | -   | -   | -  |
| <b>MEN2A</b> | Códon 634         | 10        | 6   | 8   | (apresentação variada)                           |
| <b>MEN2B</b> | Códon 918         | 3         | -   | -   | Hábitos marfanóides, doença agressiva, neuromas. |

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

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento de novos conceitos para a síndrome sugere que as pesquisas e estudos ainda são necessários para melhor entendimento. Ainda assim, a cirurgia se consolida como único tratamento potencialmente curativo para estes pacientes e a mesma deve ser realizada o mais precoce possível, permitindo, nas mãos de cirurgiões experientes, mudar a história natural da mesma. Transformar uma neoplasia potencialmente fatal em uma doença curável.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- 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.
- Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci Bet 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
- 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