

Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism

Ana Luiza Maia¹, Debora R. Siqueira¹, Marco A. V. Kulcsar², Alfio J. Tincani³, Glaucia M. F. S. Mazeto⁴, Lea M. Z. Maciel⁵

RESUMO

Introdução: O carcinoma medular de tireoide (CMT) origina-se das células parafoliculares da tireoide e corresponde a 3-4% das neoplasias malignas da glândula. Aproximadamente 25% dos casos de CMT são hereditários e decorrentes de mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* (*REarranged during Transfection*). O CMT é uma neoplasia de curso indolente, com taxas de sobrevida dependentes do estágio tumoral ao diagnóstico. Este artigo descreve diretrizes baseadas em evidências clínicas para o diagnóstico, tratamento e seguimento do CMT. **Objetivo:** O presente consenso, elaborado por especialistas brasileiros e patrocinado pelo Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, visa abordar o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com CMT, de acordo com as evidências mais recentes da literatura. **Materiais e métodos:** Após estruturação das questões clínicas, foi realizada busca das evidências disponíveis na literatura, inicialmente na base de dados do MedLine-PubMed e posteriormente nas bases Embase e SciELO – Lilacs. A força das evidências, avaliada pelo sistema de classificação de Oxford, foi estabelecida a partir do desenho de estudo utilizado, considerando-se a melhor evidência disponível para cada questão. **Resultados:** Foram definidas 11 questões sobre o diagnóstico, 8 sobre o tratamento cirúrgico e 13 questões abordando o seguimento do CMT, totalizando 32 recomendações. Como um todo, o artigo aborda o diagnóstico clínico e molecular, o tratamento cirúrgico inicial, o manejo pós-operatório e as opções terapêuticas para a doença metastática. **Conclusões:** O diagnóstico de CMT deve ser suspeitado na presença de nódulo tireoidiano e história familiar de CMT e/ou associação com feocromocitoma, hiperparatireoidismo e/ou fenótipo síndrômico característico, como ganglioneuromatose e *habitus* marfanoides. A punção aspirativa por agulha fina do nódulo, a dosagem de calcitonina sérica e o exame anatomopatológico podem contribuir na confirmação do diagnóstico. A cirurgia é o único tratamento que oferece a possibilidade de cura. As opções de tratamento da doença metastática ainda são limitadas e restritas ao controle da doença. Uma avaliação pós-cirúrgica criteriosa para a identificação de doença residual ou recorrente é fundamental para definir o seguimento e a conduta terapêutica subsequente. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(7):667-700

Descritores

Carcinoma medular de tireoide; NEM 2A; NEM 2B; proto-oncogene *RET*; diagnóstico; tratamento; seguimento

ABSTRACT

Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates in the thyroid parafollicular cells and represents 3-4% of the malignant neoplasms that affect this gland. Approximately 25%

¹ Unidade de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
² Clínica de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil
³ Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Departamento de Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil
⁴ Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), Botucatu, SP, Brasil
⁵ Divisão de Endocrinologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Correspondência para:

Ana Luiza Maia
 Unidade de Tireoide,
 Serviço de Endocrinologia,
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350
 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brasil
 almaia@ufrgs.br

Recebido em 22/Abr/2014

Aceito em 12/Jul/2014

DOI: 10.1590/0004-2730000003427

of these cases are hereditary due to activating mutations in the REarranged during Transfection (*RET*) proto-oncogene. The course of MTC is indolent, and survival rates depend on the tumor stage at diagnosis. The present article describes clinical evidence-based guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of MTC. **Objective:** The aim of the consensus described herein, which was elaborated by Brazilian experts and sponsored by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, was to discuss the diagnosis, treatment, and follow-up of individuals with MTC in accordance with the latest evidence reported in the literature. **Materials and methods:** After clinical questions were elaborated, the available literature was initially surveyed for evidence in the MedLine-PubMed database, followed by the Embase and Scientific Electronic Library Online/Latin American and Caribbean Health Science Literature (SciELO/Lilacs) databases. The strength of evidence was assessed according to the Oxford classification of evidence levels, which is based on study design, and the best evidence available for each question was selected. **Results:** Eleven questions corresponded to MTC diagnosis, 8 corresponded to its surgical treatment, and 13 corresponded to follow-up, for a total of 32 recommendations. The present article discusses the clinical and molecular diagnosis, initial surgical treatment, and postoperative management of MTC, as well as the therapeutic options for metastatic disease. **Conclusions:** MTC should be suspected in individuals who present with thyroid nodules and family histories of MTC, associations with pheochromocytoma and hyperparathyroidism, and/or typical phenotypic characteristics such as ganglioneuromatosis and Marfanoid habitus. Fine-needle nodule aspiration, serum calcitonin measurements, and anatomical-pathological examinations are useful for diagnostic confirmation. Surgery represents the only curative therapeutic strategy. The therapeutic options for metastatic disease remain limited and are restricted to disease control. Judicious postoperative assessments that focus on the identification of residual or recurrent disease are of paramount importance when defining the follow-up and later therapeutic management strategies. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(7):667-700

Keywords

Medullary thyroid carcinoma; MEN 2A; MEN 2B; *RET* proto-oncogene; diagnosis; treatment; follow-up

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT) origina-se das células parafoliculares ou células C da tireoide e corresponde a 3-4% das neoplasias malignas da glândula (1) (A). No Brasil, a estimativa global para o câncer da tireoide em mulheres para o ano de 2012 foi 10.590 casos novos (Instituto Nacional do Câncer (Inca); www.inca.gov.br/estimativa/2012). Assumindo uma porcentagem similar à observada em outros países, teríamos o diagnóstico de cerca de 430 casos novos de CMT/ano.

O CMT apresenta-se na forma esporádica ou hereditária (20-25%). Na forma familiar, é um dos componentes da síndrome genética neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2). A forma mais comum dessa síndrome é a NEM 2A, que se caracteriza pela presença de CMT (95%), feocromocitoma (50%) e hiperparatireoidismo (20%). A NEM 2B inclui, além do CMT (90%), a presença de feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%), *habitus* marfanoide (65%) e anormalidades oculares (nervos da córnea espessados, conjuntivite seca e inabilidade de chorar com lágrimas). O carcinoma medular de tireoide fa-

miliar (CMTF) é definido pela presença isolada de CMT (2,3) (D). É necessário determinar a ausência de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo em duas ou mais gerações da família ou identificação de mutações classicamente associadas ao CMTF para confirmação do diagnóstico. Mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* são responsáveis pela forma hereditária da neoplasia e o diagnóstico molecular é fundamental no manejo do CMT (4) (A). Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene *RET* (4,5) (A/B).

A calcitonina é um biomarcador específico e altamente sensível para o diagnóstico do CMT. O antígeno carcinoembrionário (CEA) é também produzido pelas células C neoplásicas. Essas moléculas são utilizadas como marcadores prognósticos durante o *follow-up* de pacientes com CMT (6,7) (B). O CMT é um tumor indolente, apresentando-se como nódulo único na maioria dos casos esporádicos, enquanto no CMT hereditário é geralmente multicêntrico. O diagnóstico tende a ser tardio (geralmente na 5ª ou 6ª década de vida) nas formas esporádicas do tumor. Metástases em linfonodos cervicais são detectadas em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto metástases distantes ocorrem em 20% dos ca-

tos (8-11) (B). A intervenção cirúrgica precoce oferece a única possibilidade de cura (11) (B). A taxa de sobrevivência em 10 anos para pacientes com tumor restrito à glândula é aproximadamente 95%, enquanto em pacientes com metástases a distância varia de 15 a 40% (12) (B).

As recomendações que apresentaremos a seguir são resultantes do empenho do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia no desenvolvimento de diretrizes clínicas para a abordagem do paciente com CMT, com base em evidências disponíveis na literatura. Como objetivo principal, visamos auxiliar o médico-assistente na definição da melhor conduta para seu paciente, de acordo com as características do nosso sistema de saúde.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este consenso obedece à política estratégica do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia no desenvolvimento de consensos nacionais para as principais patologias da tireoide, dirigidos à nossa população e considerando a realidade do sistema de saúde brasileiro. O Programa Diretrizes, desenvolvido pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM), foi utilizado como modelo. Os autores foram selecionados com base na reconhecida atuação acadêmico-científica e experiência clínica no manejo da enfermidade. A seguir, foram elaboradas as questões mais relevantes na prática clínica a serem respondidas. A pesquisa dos artigos publicados foi obtida por meio de busca nas bases MedLine-PubMed, Embase e SciELO – Lilacs. Para a classificação (Tabela 1) do grau de recomendação ou força de evidência do trabalho, utilizou-se a classificação de Oxford (13) (D), que estabelece a força da evidência a partir do desenho de estudo utilizado, considerando-se a melhor evidência disponível e a experiência brasileira. Esse método foi o mesmo utilizado pelo Programa de Diretrizes da AMB/CFM, com o qual a comunidade médica e os meios acadêmicos brasileiros já estão habituados.

Por meio da pesquisa nas bases de dados do MedLine, PubMed, Embase e SciELO – Lilacs, foram identificados estudos que avaliaram aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e seguimento do CMT. As recomendações apresentadas sintetizam os pontos relevantes sobre cada questão clínica e estão categorizadas pela força de evidência na qual estão baseadas, conforme detalhado na tabela 1.

Tabela 1. Definição do grau de recomendação das evidências segundo a classificação de Oxford (adaptada da referência 13) (D)

Recomendação	Força de evidência
A	Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

PARTE I: CMT – DIAGNÓSTICO

1. Quando devemos suspeitar do CMT?

A apresentação clínica mais comum do CMT é um nódulo tireoidiano único. Eventualmente, pode estar presente em um contexto de um bócio multinodular ou um achado incidental durante a realização de exames de imagem da região cervical (14) (D). Linfadenomegalia cervical é detectada em cerca de 50% dos casos (8,9) (B). Nódulos com crescimento rápido, ou endurecidos ou com fixação a estruturas adjacentes podem sugerir malignidade, embora não especificamente o CMT. A presença de neoplasias endócrinas associadas (feocromocitoma, hiperparatireoidismo), líquen amiloide cutâneo em região interescapular, ganglioneuromas ou fácies típicas, ou história familiar de primeiro grau de portadores da neoplasia e/ou de mutação no *RET* podem sugerir o diagnóstico da CMT hereditário (2-4,15) (D/D/B/C). Em uma pequena porcentagem de pacientes, o CMT pode apresentar-se por meio de manifestações sistêmicas da doença, como diarreia, *flushing*, síndrome de Cushing por produção ectópica de ACTH ou fraturas secundárias a metástases ósseas (2,3,15) (D/D/C).

No entanto, não existem achados clínicos específicos que permitam o diagnóstico de certeza do CMT. Dessa forma, diante da suspeita de CMT, são necessários exames complementares, como a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dosagem sérica de calcitonina, para a determinação diagnóstica do CMT.

Recomendação 1

A manifestação clínica mais comum do CMT é o nódulo tireoidiano. Deve-se suspeitar especificamente de CMT quando houver história familiar de câncer de tireoide e/ou mutação no *RET* e/ou associação com feocromocitoma, hiperparatireoidismo, líquen amiloide cutâneo e/ou achados típicos ao exame físico, como a aparência marfanóide e neuromas de mucosa (Recomendação B).

2. Qual o papel da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) no diagnóstico do carcinoma medular de tireoide?

A PAAF é uma das ferramentas mais importantes na avaliação diagnóstica dos nódulos de tireoide. Os achados citológicos característicos de CMT são: presença de células usualmente solitárias, ou em grupos coesos isolados, grandes, variando na forma de ovais a redondas, poliédricas ou fusiformes, com predomínio de arranjos tridimensionais; citoplasma abundante ou escasso e, usualmente, com granulações acidofílicas; presença de dois ou mais núcleos, tipicamente redondos, de tamanhos variados (geralmente presente em alterações associadas a endocrinopatias) e excêntricos; presença de amiloide, frequentemente detectável como grumos de material amorfo, revelado pela coloração em vermelho Congo. Outras características citológicas incluem as células fusiformes e projeções citoplasmáticas (tipo *cometa*) (16) (B).

A sensibilidade da PAAF no diagnóstico do CMT no nódulo tireoidiano varia de 46,1-63% (17-19) (B). No entanto, embora não diagnósticos, os achados da PAAF no CMT são indicativos de cirurgia em 99% dos casos (17-19) (B). Aproximadamente 82% dos casos de CMT são corretamente identificados pela punção e 9% correspondem a resultados falso-negativos (18,19) (B).

Amostras inadequadas e casos de bócio multinodular (nos quais o nódulo maligno pode não ser o selecionado para exame) estão entre os motivos mais frequentes para falha do método (20) (B). Adicionalmente, podem existir dificuldades no diagnóstico diferencial do CMT com outras neoplasias malignas da tireoide (particularmente lesões foliculares, Bethesda III/IV), já que esses tumores podem apresentar achados citológicos similares (20,21) (B).

A dosagem da calcitonina no lavado da agulha tem sido indicada para melhorar a sensibilidade da PAAF no diagnóstico do CMT (22,23) (B/C). Em um estudo retrospectivo recente, a citologia detectou CMT em 21/37 lesões com sensibilidade de 56,8%, enquanto a determinação da calcitonina no lavado da agulha apresentou taxas de sensibilidade e especificidade de 100%, utilizando-se o ponto de corte de 36 pg/mL (24) (B).

A falha do diagnóstico do CMT ao exame citológico pode ocasionar impacto negativo no manejo terapêutico (20) (B). A imunocitoquímica para calcitonina pode ser útil nos casos duvidosos (25) (C). Outros métodos que podem auxiliar o diagnóstico seriam a microscopia eletrônica de varredura e a avaliação da expressão do

RNA mensageiro da calcitonina, porém estes ainda não são utilizados na rotina diagnóstica (25-28) (C).

Recomendação 2

A PAAF deve ser indicada como parte da avaliação de nódulo tireoidiano suspeito de CMT (Recomendação B). O diagnóstico diferencial pode ser aprimorado pela adição de outras técnicas como a dosagem de calcitonina no aspirado da PAAF (Recomendação B) e imunocitoquímica (Recomendação C).

3. Qual o papel da dosagem sérica de calcitonina na avaliação do nódulo da tireoide?

A indicação de dosagem sérica de calcitonina na avaliação do nódulo da tireoide ainda é controversa. Com base nos valores basais de calcitonina, o valor preditivo positivo desse exame seria de 8,3%, 25% e 100% para os seguintes resultados entre 20 e 50 pg/mL, 50 e 100 pg/mL ou acima de 100 pg/mL, respectivamente (29) (A). Alguns autores sugerem iniciar a avaliação com a calcitonina basal e se os níveis forem > 10 pg/ml, complementar a investigação com teste de estímulo com pentagastrina. Níveis de calcitonina após pentagastrina > 100 pg/mL estariam associados a risco maior que 50% de CMT (30) (D). Na comparação com a calcitonina ultrasensível, o teste com pentagastrina ainda apresenta melhor capacidade diagnóstica (31) (A). No entanto, a dosagem de calcitonina estimulada pela pentagastrina não está disponível no nosso meio. O teste de estímulo com cálcio pode ser utilizado como alternativa (32) (B). No entanto, estudos recentes demonstram que, com a melhora da sensibilidade dos novos ensaios, a calcitonina basal e a estimulada apresentam similar acurácia, o que diminui a relevância do teste de estimulação em várias condições (33) (B).

A calcitonina é um biomarcador sensível e específico para o diagnóstico de hiperplasia de células C e/ou CMT. O aumento das concentrações de calcitonina pode estar associado a outras enfermidades, como na insuficiência renal crônica, hiperparatireoidismo, neoplasias de pulmão ou neuroendócrinas, câncer de próstata e tireoidite autoimune (34,35) (D/B), sendo classicamente citado como responsável por resultados falso-positivos do teste. Presença de anticorpos heterófilos (anticorpos humanos com uma ampla reatividade com anticorpos de outras espécies de animais) também podem interferir na dosagem, causando valores falsamente elevados (e mais raramente baixos) (36) (B). É interessante observar que, em estudo recente realiza-

do no Brasil, nenhuma alteração nos níveis de calcitonina sérica foi observada em pacientes com a tireoidite de Hashimoto (37) (B). Falso-negativos podem ocorrer devido a efeito gancho ou, raramente, em CMT não secretores de calcitonina (38,39) (C).

Quando comparada com os resultados da PAAF, a dosagem de calcitonina é mais sensível para o diagnóstico pré-operatório do CMT (aproximadamente 100% de sensibilidade e 95% de especificidade) (18,40,41) (B). Pacientes com CMT diagnosticados por meio de rastreamento com dosagem de calcitonina na investigação de nódulo tireoidiano apresentam melhor desfecho após a cirurgia quando comparados a pacientes diagnosticados pela PAAF, com taxas de sobrevivência em 10 anos de 86,8% e 43,7%, respectivamente (42) (B).

Estudos norte-americanos de custo-efetividade demonstram resultados favoráveis à solicitação de calcitonina na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (43,44) (D/B). Esses dados reforçam a utilidade da dosagem de calcitonina na investigação do nódulo. No entanto, devido à baixa prevalência (0,42-2,85%) do CMT, aos custos do exame e a problemas com a padronização dos níveis de corte, persistem dúvidas quanto ao verdadeiro benefício de tal aferição (42,45-47) (B). Adicionalmente, a reprodutibilidade desses achados em nosso meio é questionável. Por essas razões, o consenso brasileiro de nódulo de tireoide não recomenda a dosagem sérica da calcitonina na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (14) (B). No entanto, a dosagem da calcitonina no lavado da agulha pode ser útil em nódulos com resultado indeterminado (Bethesda III/IV), considerando as dificuldades da PAAF no diagnóstico diferencial do CMT com outras neoplasias malignas da tireoide (particularmente lesões foliculares) (24) (B).

A prevalência de CMT em pacientes com bócio multinodular varia de 0-3,1% (48) (A). É importante lembrar que resultados falso-negativos na PAAF podem ocorrer porque não é factível puncionar todos os nódulos em casos de bócio multinodular (49) (D). Adicionalmente, pequenos focos de CMT podem não ser identificados ao exame de ultrassonografia da tireoide. Dessa forma, em casos de bócio multinodular a dosagem de calcitonina sérica pode ser útil na identificação do CMT (50,51) (A).

Recomendação 3

O uso da dosagem sérica da calcitonina no rastreamento de CMT em pacientes com nódulos de tireoide permanece controverso. Em decorrência de problemas de padronização dos valores de referência e da relação

custo-efetividade duvidosa, não há indicação de dosar rotineiramente calcitonina na investigação do nódulo de tireoide (Recomendação B).

4. Qual o significado dos diferentes níveis séricos dos marcadores tumorais no diagnóstico inicial do CMT?

O CMT secreta uma variedade de substâncias, incluindo calcitonina, antígeno carcinoembrionário (CEA), amiloide, somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), VIP, serotonina e outras (52,53) (B). A calcitonina é o marcador mais importante, sendo utilizada no diagnóstico, definição cirúrgica, manejo pós-cirúrgico e no prognóstico de indivíduos com CMT (54) (D).

Nos pacientes com CMT, os níveis de calcitonina no pré-operatório correlacionam-se com o tamanho do tumor e a presença de metástases (6,7) (B). Níveis de calcitonina inferiores a 100 pg/mL associam-se com tamanho tumoral médio de 3 mm, enquanto níveis acima de 1.000 pg/mL correlacionam-se com diâmetro tumoral médio de 2,5 cm. Metástases em linfonodos cervicais podem estar presentes com níveis basais de calcitonina entre 10 e 40 pg/mL. Pacientes com níveis de calcitonina entre 150 a 400 pg/mL devem ser considerados suspeitos para doença metastática. A presença de metástase em linfonodos ou níveis de calcitonina superiores a 400 pg/mL indica necessidade de pesquisa de metástases a distância (6,7) (B).

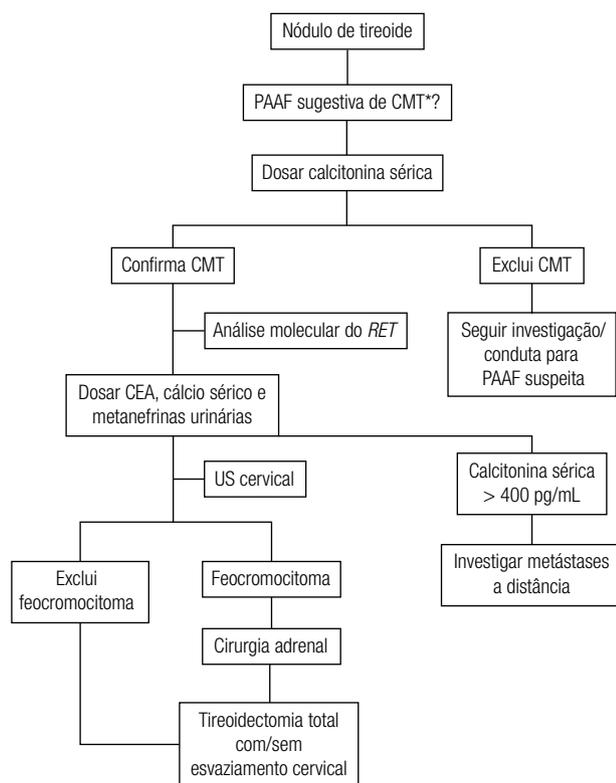
Os níveis séricos do CEA também podem ser utilizados para a estratificação do risco em pacientes com CMT. Níveis de CEA maiores que 30 ng/mL sugerem a presença de metástases em linfonodos cervicais nos compartimentos central e lateral ipsilateral, enquanto níveis superiores a 100 ng/mL correlacionam-se com metástases em linfonodos cervicais contralaterais e a distância. Valores acima de 30 ng/mL também foram relacionados com baixas taxas de cura (55) (B).

A concentração sérica da calcitonina no pré-operatório parece ser superior aos achados da ultrassonografia cervical (US) na correlação com a extensão do CMT. Concentrações basais de calcitonina de 20, 50, 200 e 500 pg/ml, respectivamente, foram associadas a metástases em linfonodos nos compartimentos central e lateral ipsilateral, central contralateral, lateral contralateral e no mediastino superior (56) (B).

Recomendação 4

Os valores de calcitonina no pré-operatório correlacionam-se com o tamanho e com o estágio tumoral, indicando presença de metástases locais e/ou a distân-

cia (Recomendação B). Os pacientes com suspeita de CMT e valores de calcitonina > 150 pg/mL devem ser investigados para metástases locorregionais e a distância por meio de exames de imagem (*vide* recomendação 6, fluxograma 1) (Recomendação B).



* Achados sugestivos de CMT: células triangulares ou poligonais, granulações citoplasmáticas azurofílicas, núcleo excêntrico com cromatina grosseiramente granular e amiloide.

Fluxograma 1. Avaliação diagnóstica do CMT.

5. Qual é o valor da ultrassonografia (US) cervical no diagnóstico do CMT?

A US da tireoide é parte importante da avaliação de nódulos tireoidianos. A US possibilita uma avaliação adequada do tamanho e das características, bem como a identificação de outros nódulos. Algumas características do nódulo evidenciadas na US estão associadas a maior risco de malignidade, tais como hipocogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, vascularização predominantemente central e presença de adenomegalia cervical (57-59) (B).

A maioria dos pacientes com CMT (>90%) apresenta nódulos hipocóicos, com calcificações intranodulares e ausência do sinal do halo na US; outros achados são a presença de fluxo sanguíneo intranodular (79%) e fluxo sanguíneo perinodular (50%) (60) (B). Em alguns casos, podem ser visualizados focos ecogênicos brilhantes intra-

nodulares que, histologicamente, se correlacionam aos depósitos de cálcio circundados por amiloide (61) (B).

A US da região cervical é o exame de imagem com maior sensibilidade para detectar a presença de metástases cervicais (10) (B). Pacientes com CMT clinicamente detectável pela palpação apresentam metástases linfonodais em aproximadamente 75% dos casos (8) (B). Como o diagnóstico de metástases em linfonodos e/ou a distância modifica a conduta, a US pode ser considerada indispensável no planejamento terapêutico. A sensibilidade da US cervical pré-operatória tem sido considerada como moderada, visto que 32% e 14% dos pacientes apresentam exames falso-negativos das regiões central e ipsilateral, respectivamente (62) (B). No entanto, estudos mais recentes demonstram aumento significativo das taxas de sensibilidade da US na detecção de metástases dos compartimentos cervicais laterais e central (93,8 e 30,0%, respectivamente) (63) (B). Uma importante limitação desse método diagnóstico é o fato de ser operador dependente, variando conforme a experiência do executor. Provavelmente, por essa razão, a dissecação cirúrgica detecta um número superior de metástases em linfonodos cervicais do que aquele detectado ao US. No entanto, a US apresenta sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica superior à tomografia computadorizada (TC) na detecção de metástases cervicais na avaliação pré-operatória (77%, 70% e 74% *vs.* 62%, 79% e 68%, respectivamente) (64) (B). Desse modo, a US cervical no pré-operatório é ferramenta valiosa na avaliação de pacientes com nódulos da tireoide. Esse exame permite a detecção de metástases cervicais, especialmente no compartimento cervical lateral, auxiliando a definir a extensão do tratamento cirúrgico (63) (B).

Recomendação 5

A ultrassonografia (US) cervical está indicada a todos os pacientes com suspeita de CMT (Recomendação B). Além de identificar achados suspeitos de malignidade do nódulo tireoidiano e permitir a realização de PAAF guiada, a US é o exame mais sensível na detecção de metástases cervicais, auxiliando no planejamento terapêutico (Recomendação B).

6. Quais exames complementares devem ser solicitados nos pacientes com suspeita diagnóstica de CMT antes da tireoidectomia?

O objetivo da avaliação pré-operatória em pacientes com suspeita ou diagnóstico de CMT é definir a extensão da doença tireoidiana e identificar potenciais co-

morbidades associadas, como hiperparatireoidismo e/ou feocromocitoma nos casos hereditários.

A presença de metástases local e/ou a distância interfere no planejamento cirúrgico dos pacientes com CMT. Metástases cervicais é uma manifestação precoce no curso clínico do CMT (9,65) (B). Metástases a distância são detectadas em 7-17% dos casos ao diagnóstico e frequentemente envolvem múltiplos sítios (pulmões, fígado, ossos e, mais raramente, cérebro e pele) (10,11,66,67) (B/B/B/A).

A US da região cervical deve ser realizada em todos os pacientes (56-58) (B). Na presença de achados sugestivos de metástases cervicais ou de concentrações de calcitonina > 400 pg/mL, devem ser solicitados exames adicionais (6,7) (B). É interessante ressaltar que detecção radiológica de metástases a distância é muito pouco provável com concentrações de calcitonina abaixo de 250 pg/mL (68) (B). O esquema mais eficaz no diagnóstico de lesões a distância consiste da combinação de TC de região de cervical e tórax e ressonância magnética (RM) hepática (10) (B). O risco de metástases a distância é semelhante entre pacientes com a forma esporádica ou hereditária do CMT (7) (B).

O feocromocitoma, tumor originário das células cromafins da medula adrenal, ocorre em aproximadamente 30-50% dos indivíduos com NEM 2A ou NEM 2B. A doença adrenomedular associada a NEM 2 é mais frequentemente bilateral (até 78% dos casos), em contraste com o feocromocitoma esporádico que se apresenta geralmente com uma lesão solitária unilateral. Além disso, o feocromocitoma em pacientes com NEM 2 ocorre mais precocemente e raramente apresenta metástases. As manifestações clínicas do feocromocitoma são secundárias à hipersecreção das catecolaminas, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial, a taquicardia, a cefaleia e sudorese (69,70) (B/C). No entanto, alguns pacientes podem apresentar apenas aumento discreto das catecolaminas sem sintomatologia (71) (D).

Pacientes com CMT hereditário têm indicação de rastreamento para feocromocitoma em razão do alto risco para o desenvolvimento dessa doença (72) (B). Como aproximadamente 10% dos pacientes com CMT aparentemente esporádico apresentam mutações germinativas no RET, o diagnóstico de feocromocitoma deve ser excluído em todos os pacientes com CMT antes da cirurgia cervical, devido ao risco elevado da anestesia e do procedimento cirúrgico propriamente dito (73,74) (D/B).

O diagnóstico do feocromocitoma pode ser estabelecido mediante documentação de produção excessiva de

catecolaminas por meio das dosagens plasmáticas e/ou urinárias de catecolaminas e/ou metanefrinas fracionadas. A comparação desses métodos sugere que a medida plasmática das metanefrinas fracionadas seria o exame mais útil nos casos de feocromocitomas hereditários, com taxas de sensibilidade e especificidade de 99 e 89%, respectivamente. Já as dosagens das metanefrinas urinárias, catecolaminas plasmáticas ou urinárias apresentam valores de sensibilidade e especificidade na faixa de 97-100% e 93-94%, 76-84 e 81-88%, 84-86% e 88-99%, respectivamente (75,76) (B). Assim, valores normais plasmáticos de metanefrinas fracionadas praticamente excluem o diagnóstico de feocromocitoma na população de pacientes de alto risco, como os portadores de síndromes genéticas (77-79) (B/B/D). Quando a dosagem das metanefrinas plasmáticas não estiver disponível, pode ser solicitada a dosagem das metanefrinas urinárias.

Com relação aos exames de imagem, TC ou RM de abdômen podem ser solicitadas para localização do feocromocitoma. A tomografia de abdômen é capaz de identificar a localização do tumor adrenal hereditário em 76% dos casos (80) (B). No diagnóstico diferencial de lesões adrenais, como adenomas, feocromocitomas e carcinomas, determinadas características do nódulo identificadas na tomografia podem ser úteis. Um dos critérios que tem sido utilizado para ajudar na diferenciação entre adenomas e não adenomas adrenais é o grau de densidade da lesão. Os adenomas, pelo alto teor intracelular em lipídios, possuem baixa densidade. A densidade na TC é aferida em Unidades Hounsfield (HU); quando empregado um ponto de corte de 10 HU durante TC sem contraste, obtêm-se sensibilidade de 75% e especificidade de 100% na diferenciação entre adenomas e não adenomas adrenais. Os adenomas geralmente apresentam valores de HU mais baixos em relação aos demais tumores (feocromocitoma, carcinomas). Além disso, adenomas apresentam rápido *washout* do contraste em relação às demais lesões adrenais. Após 10 minutos da administração do contraste, um *washout* superior a 50% desse contraste tem 100% de sensibilidade e especificidade para adenomas adrenais quando comparado com feocromocitomas, carcinomas e lesões metastáticas (81-83) (B).

O hiperparatireoidismo ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos indivíduos com NEM 2A, assintomático ou com manifestações secundárias à hipercalcemia (84) (D). Nos casos suspeitos de CMT hereditário associado a NEM 2A, deve ser solicitada a dosagem do cálcio sérico, corrigido pela albumina, na investigação pré-operatória (73,85).

Recomendação 6 (Fluxograma 1)

A US cervical deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de CMT para detecção de metástases cervicais. Os pacientes com suspeita de metástases cervicais ou com níveis séricos de calcitonina superiores a 400 pg/mL devem ser investigados para metástases a distância antes da cirurgia (Recomendação B). A investigação de feocromocitoma pode ser realizada por meio da dosagem de metanefrinas fracionadas plasmáticas, como teste de primeira escolha, ou urinárias, se não disponível a dosagem sanguínea (Recomendação B). Confirmado o diagnóstico, a retirada do tumor adrenal deve ser feita antes da tireoidectomia (Recomendação B). A investigação do hiperparatireoidismo pode ser realizada por meio da dosagem de cálcio sérico corrigida pela albumina ou cálcio iônico (Recomendação D).

7. Quais são os indivíduos com diagnóstico confirmado ou suspeito de CMT que devem realizar exame molecular do proto-oncogene RET?

O proto-oncogene *RET* apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosina-quinase expresso nas células derivadas da crista neural, incluindo as células C da tireoide, a medula adrenal e as paratireoides. A proteína RET é constituída por três domínios: um domínio ex-

tracelular com regiões cadeia-*like* e ricas em cisteína; um domínio transmembrana e uma porção intracelular contendo dois domínios tirosina-quinases (TK1 e TK2). O CMT hereditário afeta aproximadamente uma em cada 30 mil pessoas e está associado a mutações germinativas no proto-oncogene *RET*, uma síndrome genética autossômica dominante com aproximadamente 100% de penetrância e fenótipo variável. Mutações afetam principalmente os éxons 10, 11 e 16 do *RET*. Mutações menos comuns ocorrem nos éxons 5, 8, 13, 14 e 15 (84,86) (D).

Diversos estudos demonstram a associação entre mutações específicas do *RET* e as diferentes síndromes clínicas associadas a NEM 2. Mutações no códon 634 (éxon 11) estão associadas à presença de feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo, enquanto as mutações no códon 918 (éxon 16) são específicas para a NEM 2B. Por outro lado, mutações nos códons 768 e 804 são associadas ao CMTF (Tabela 2) (87,88) (B/D).

O diagnóstico molecular é superior aos diagnósticos clínico e/ou bioquímico na identificação de indivíduos assintomáticos em risco de desenvolvimento da(s) neoplasia(s) (89-91) (B/C/B). Em aproximadamente 95-100% dos casos de NEM 2A e NEM2B, é possível identificar a mutação do *RET* responsável pela síndrome por meio do teste molecular (92,93) (B/D).

Tabela 2. Correlações entre a apresentação clínica do carcinoma medular de tireoide hereditário e mutações germinativas do proto-oncogene *RET*

Fenótipo	Apresentação clínica	%	Mutações germinativas no <i>RET</i> Éxon (Códons)
Esporádico	CMT	75-80	Ausente
Hereditário		20-25	
NEM 2A	CMT, feocromocitoma, hiperparatireoidismo	80-90	8 (G533) 10 (C609, C611, C618, C620) 11 (C630, C633, C634*, 635/inserção, S649) 13 (E768, L790, Y791) 14 (V804) 15 (S891) 16 (R912)
NEM 2B	CMT, feocromocitoma, hábito marfanoide	1-5	14 (V804+E805, V804+Y806, V804 e S904) 15 (A883) 16 (M918T*)
CMTF	CMT	10-15	5 (R321) 8 (531/9 duplicação, G533) 10 (C609, C611, C618, C620) 11 (C630, C633, C634, 635/inserção, S649) 13 (E768, L790, Y791) 14 (V804) 15 (Y891) 16 (R912)

O rastreamento genético deve ser realizado em todos os casos de CMT e não apenas nos casos suspeitos de hereditariedade do tumor, pois aproximadamente 4-10% dos CMT aparentemente esporádicos apresentam mutações germinativas do *RET*, principalmente os pacientes jovens e/ou com doença multifocal (42,94-96) (B).

Desse modo, a pesquisa de mutações do proto-oncogene *RET* é fundamental na avaliação diagnóstica e no planejamento terapêutico nos indivíduos com CMT.

Recomendação 7

A avaliação molecular está indicada a todos os pacientes portadores de hiperplasia das células C, CMT (familiar ou aparentemente esporádico) e/ou NEM2 (Recomendação B), já que o diagnóstico molecular pode orientar as condutas diagnósticas e terapêuticas alterando o curso natural da doença, possibilitar o aconselhamento genético e auxiliar na definição do prognóstico da doença (Recomendação B).

8. Em quais casos os familiares de um paciente com CMT devem ser avaliados? Qual a importância da avaliação molecular do *RET* nesses indivíduos?

O CMT hereditário possui transmissão autossômica dominante, assim, a probabilidade de transmissão entre as gerações é de 50% (89) (B). Após a identificação de um paciente portador de mutação no *RET* (caso índice), todos seus familiares de primeiro grau devem ser submetidos à avaliação genética. A análise molecular do proto-oncogene *RET* nos familiares é fundamental, pois possibilita o diagnóstico e tratamento precoce, com consequente melhora no prognóstico (87,93) (B/B). Desse modo, a indicação para teste molecular nesses indivíduos é considerada fundamental e recomendada pelas diretrizes da ATA, ETA e Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar de Carcinoma Medular de Tireoide da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar (73,97,98) (D).

Os indivíduos assintomáticos portadores de mutação são candidatos à tireoidectomia total (73,89) (D/B). A idade mais adequada para a cirurgia profilática depende do resultado da análise molecular do *RET*, dos dados clínicos e da dosagem sérica de calcitonina. O tipo de mutação está associado ao grau de agressividade do CMT e pode auxiliar na determinação da extensão da cirurgia e da idade em que deve ser realizada. O nível de calcitonina pré-operatório também contribui na definição da cirurgia, além de ser utilizado no seguimento pós-operatório e no prognóstico (6,99,100) (B/C/B). A presença de metástases cervicais deve ser investigada

na avaliação pré-operatória por meio do exame físico e de ultrassonografia (60,62,100) (B).

Com base em estudos de correlação genótipo-fenótipo, a *American Thyroid Association* (ATA) propôs uma série de recomendações para a tireoidectomia profilática em indivíduos carreadores da mutação *RET* assintomáticos. As diferentes mutações são classificadas em quatro categorias de risco de acordo com a agressividade tumoral (A < B < C < D).

Em pacientes com mutações nível ATA A e B (códon 768, 790, 791, 804, 891 e 609, 611, 618, 620, 630, respectivamente), o risco de CMT é moderado e a tireoidectomia profilática pode ser realizada, na maioria dos casos, depois dos 5 anos (101) (B). Pacientes com mutações no códon 634 (ATA nível de risco C) estão em risco para o desenvolvimento da CMT em idade precoce e a cirurgia profilática deve ser realizada antes dos 5 anos de idade. Indivíduos com mutações associadas com o fenótipo NEM 2B (ATA nível de risco D) estão em maior risco para o desenvolvimento precoce de CMT e devem ter submetidos à tireoidectomia profilática antes do primeiro ano de idade ou imediatamente ao diagnóstico (73) (D).

Nas crianças e nos adultos jovens portadores de mutação do *RET*, a presença de nódulo tireoidiano palpável no momento do diagnóstico está fortemente associada com persistência ou recorrência do CMT (100) (B). Esses achados reforçam a importância da pesquisa de mutação precocemente.

Os familiares com avaliação molecular do *RET* negativa são considerados livres de risco para o desenvolvimento do CMT e/ou neoplasias associadas e podem ser dispensados do acompanhamento médico com essa finalidade.

Recomendação 8

Todos os familiares de primeiro grau dos pacientes com CMT e mutação germinativa do *RET* devem ser submetidos ao teste de rastreamento molecular (Recomendação B).

9. O tipo de mutação presente interfere na apresentação clínica do CMT?

A maioria das famílias com NEM 2A apresenta mutações em um dos cinco resíduos de cisteína do éxon 10 (códon 609, 611, 618 e 620) ou do éxon 11 (códon 634) no domínio extracelular do *RET* (Tabela 2). A presença de qualquer mutação no códon 634 tem sido associada com feocromocitoma e hiperparatireoidismo (87,92) (B). A troca específica de aminoácidos no mesmo códon interfere nas correlações genótipo-fenótipo. Em indiví-

duos com NEM 2A, a mutação C634R está associada a maiores taxas de metástases ao diagnóstico quando comparada às mutações C634W e C634Y (102) (B).

Na NEM 2, o risco de desenvolvimento do feocromocitoma pode variar de acordo com o códon mutado com taxas de ocorrência do tumor adrenal variando de 28%, 21% e 3% em pacientes portadores de mutação das categorias de altíssimo risco (códon 918), alto risco (códon 634, 630, 609, 611, 618, 620) e baixo risco (códon 768, 790, 791, 804, 891) (72) (B). A mutação C634W está associada com alta penetrância para o feocromocitoma (103) (B).

Uma mutação específica no códon 16 (M918T) ocorre em aproximadamente 95% dos casos de NEM2B. A mutação A883F (éxon 15) constitui 2% a 3% dos casos, enquanto a mutação dupla V804M/Y806C (éxon 14) no mesmo alelo foi descrita em um paciente com NEM2B. Mutações nos códon 883 e 918 estão associadas a idade mais jovem do CMT e risco aumentado de metástases e mortalidade doença-específica (86,92,104) (D/B/B).

Cerca de 90% das famílias CMTF apresentam mutações no éxon 10 (códon 609, 611, 618, 620) e éxon 11 (códon 634) do *RET* (6,10). Substituições no domínio tirosina-quinase, no éxon 13 (códon 768, 790, 791), éxon 14 (códon 804 e 844) e éxon 15 (codon 891) são menos comuns. A apresentação clínica do CMT ocorre mais tarde, e o prognóstico é mais favorável em comparação com as outras formas de CMT (92) (B).

No entanto, é importante ressaltar que, não raro, uma variedade de expressões fenotípicas e agressividade tumoral pode ser observada entre indivíduos da mesma família, portadores da mesma mutação no gene *RET* (102) (B). Nos últimos anos, a presença de variantes genéticas ou polimorfismos no gene *RET* foi associada com modificações na apresentação e história natural da NEM 2 (86,105) (D/B).

Recomendação 9

O conhecimento do tipo de mutação presente no proto-oncogene *RET* acrescenta informações importantes sobre a apresentação clínica da NEM 2 e o comportamento biológico das neoplasias associadas (Recomendação B).

10. Além dos tumores endócrinos, quais as manifestações clínicas associadas com as mutações do proto-oncogene *RET*?

Além do feocromocitoma e do hiperparatireoidismo, os casos de CMT hereditário podem associar-se, mais raramente,

com o líquen amiloide cutâneo e com a doença de Hirschsprung (106-108) (C/B/D).

O líquen amiloide cutâneo (CLA) é uma lesão de pele pruriginosa e hiperpigmentada que ocorre na porção superior das costas (região interescapular). Em 1989, foi descrita a associação entre mutações do *RET* no códon 634 e o CLA (106) (B). O CLA pode surgir precocemente e anteceder a doença tireoidiana (106,107) (C/B).

Mutações germinativas inativadoras do *RET* estão associadas a 10-40% dos casos de doença de Hirschsprung. Essa patologia é definida como a ausência congênita dos plexos intestinais intermusculares (Auerbach) e submucosos, profundo (Henle) e superficial (Meissner), causando sintomas de obstrução intestinal no período neonatal ou constipação, distensão abdominal e vômitos na vida adulta. Mutações no éxon 10 estão associadas à ocorrência concomitante de NEM 2 e doença de Hirschsprung (108) (B). Os indivíduos afetados carregam uma única mutação, sugerindo que essa mutação tenha efeitos diferentes dependendo do tecido no qual o *RET* é expresso (109) (C).

Recomendação 10

A presença de líquen amiloide cutâneo ou de doença de Hirschsprung leva à suspeita da forma hereditária do CMT e indica a avaliação molecular do *RET* (Recomendação B).

11. Quando e como investigar a presença de feocromocitoma e hiperparatireoidismo?

A forma mais comum de NEM 2 é o tipo 2A, caracterizada pela presença de CMT, feocromocitoma e hiperparatireoidismo. O tumor tireoidiano ocorre em 95% dos portadores da síndrome, enquanto o risco de desenvolver feocromocitoma uni ou bilateral é de 57% e de 15-30% para hiperparatireoidismo (84,110) (D/D). A doença adrenal é usualmente benigna, multicêntrica e bilateral, geralmente detectada após o aparecimento de CMT. O hiperparatireoidismo acomete, geralmente, todas as glândulas paratireoides, e a lesão histológica mais comumente observada nos estágios iniciais da doença é a hiperplasia da glândula, porém, se a doença é diagnosticada mais tardiamente, a lesão adenomatosa se superpõe à hiperplasia (84) (D). A NEM 2B, a forma menos frequente da síndrome, apresenta CMT com um curso mais agressivo e também está associada à ocorrência de feocromocitoma, mas não de hiperparatireoidismo (84) (D).

Um estudo recente avaliou a idade média ao diagnóstico do feocromocitoma em portadores de NEM 2A, de acordo com as categorias de risco da ATA descritas anteriormente. Os autores demonstraram diagnóstico do primeiro feocromocitoma aos 25, 34, 40 e 56 anos de idade nos pacientes classificados como categoria de risco ATA D, C, B e A, respectivamente. Já a frequência de feocromocitoma encontrada foi de 27, 32, 17 e 3% nas categorias D, C, B e A, respectivamente (111) (B).

A idade mais precoce de diagnóstico de feocromocitoma foi aos 12 e aos 5 anos em portadores de mutação dos códons 918 ou 634, respectivamente (72,112,113) (B/D/B). Mutações consideradas menos agressivas, como do grupo de códons 609, 611 e 618 e do grupo de códons 768, 790 e 891, estão associadas à presença de feocromocitoma mais tardiamente, aos 19 e 28 anos de idade, respectivamente (72,114) (B/B). Assim, a investigação de tumor adrenal em paciente com NEM 2 deve iniciar a partir dos 8 anos de idade em portadores de mutação nos códons 918, 634 e 630 e após os 20 anos de idade nos demais (72) (B). Tal avaliação pode ser feita por meio da medida das metanefrinas fracionadas plasmáticas (de preferência) ou metanefrinas urinárias (77-79) (B/B/D). Em pacientes com CMT hereditário, é de fundamental importância excluir a possibilidade de feocromocitoma, pois o manejo desse tumor deve ser feito antes da cirurgia da tireoide.

O hiperparatireoidismo também é pouco frequente na infância, sendo a média de idade ao diagnóstico de 38 anos em indivíduos portadores de NEM 2A (115,116) (B/B). Devem ser solicitadas, anualmente, dosagens de cálcio total e albumina começando aos 8 anos de idade para portadores de mutação nos códons 630 e 634 e a partir dos 20 anos nos portadores de outras mutações associadas a NEM 2A. Recentemente foi descrito um caso de hiperparatireoidismo diagnosticado aos 5 anos de idade em uma criança com mutação no códon 634 (117) (C).

Recomendação 11

Na ausência de sinais e sintomas, ou de massa adrenal, as dosagens das metanefrinas fracionadas plasmáticas e/ou metanefrinas urinárias devem começar a partir dos 8 anos de idade em pacientes com NEM 2B ou NEM 2A com mutações nos códons 630 ou 634 e após os 20 anos de idade nos portadores de outras mutações (Recomendação B).

O *screening* para hiperparatireoidismo deve ser realizado anualmente por meio das dosagens de cálcio total e albumina, começando aos 8 anos de idade nos portadores das mutações do *RET* nos códons 630 e 634 e a partir dos 20 anos nos portadores de outras mutações (Recomendação B).

PARTE II: CMT – TRATAMENTO CIRÚRGICO

1. Qual o tratamento cirúrgico do paciente com CMT restrito à glândula tireoide?

Durante a avaliação pré-cirúrgica, considera-se que o CMT encontra-se restrito à tireoide quando não existem evidências de acometimento neoplásico adjacente, metástases cervicais ou metástases a distância. Nesses casos, o tratamento cirúrgico indicado é a tireoidectomia total com esvaziamento profilático (eletivo) do compartimento central (níveis VI e VII; Figura 1) (66,118-120) (B). Em função do risco de doença metastática oculta, pode-se indicar a inclusão profilática dos compartimentos laterais ao produto da ressecção inicial, especialmente em tumores maiores que 1 cm, presença de metástases no compartimento central e níveis elevados de calcitonina (121-123) (B/B/D).

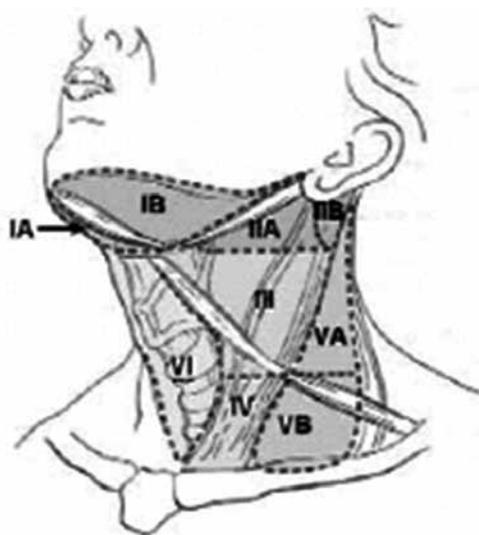


Figura 1. Anatomia dos linfonodos da região cervical.

Recomendação 1

O tratamento cirúrgico para os pacientes com CMT restrito à glândula é a tireoidectomia total com esvaziamento eletivo do compartimento central (Recomendação B).

2. Qual a abordagem cirúrgica do paciente com CMT e doença locorregional diagnosticada no pré-operatório?

Nos pacientes portadores de CMT, a presença de doença locorregional indica necessidade da realização de tireoidectomia total associada a esvaziamento dos linfonodos do compartimento central (níveis VI e VII; Figura 1) (104) (B). O esvaziamento linfonodal lateral (níveis II, III, IV e V) é indicado na presença ou suspeita de metástase em uma dessas regiões (121) (B). O benefício do esvaziamento lateral profilático na presença de metástase apenas no compartimento central é controverso. Alguns autores defendem a avaliação pré-operatória por meio da US para a detecção de metástases e advogam a não realização do esvaziamento profilático. No entanto, em razão da elevada incidência de metástases linfonodais e do risco de doença metastática oculta, outros autores indicam o esvaziamento dos compartimentos laterais na abordagem cirúrgica inicial em decorrência das complicações associadas com reintervenções (73,121-123) (D/B/B/D).

O sistema de classificação TNM (tumor, linfonodos, metástases) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) é o mais utilizado para definir o estadiamento pós-operatório do CMT (Tabela 3) (124). Nos casos com doença extratireoidiana, a possibilidade de cura é pequena. As taxas de cura bioquímica em pacientes com calcitonina pré-operatória basal superior a 300 pg/mL, o tumor primário > 10 mm e a doença metastática persistente, após esvaziamento linfonodal, são inferiores a 50% (7) (B). De modo geral, apenas 10 a 40% dos pacientes com metástases cervicais apresentam cura bioquímica (7,119) (B), enquanto recidivas podem ocorrer em 3,3% daqueles que atingiram calcitonina basal normal no pós-operatório, em um período variando de 0,7 e 7,5 anos de seguimento (125) (B). Taxas de cura semelhantes (~38%) são observadas nos indivíduos submetidos a procedimento cirúrgico extenso (7) (B). Desse modo, como a cirurgia mais extensa não está associada a maiores taxas de cura, na presença de doença avançada localmente ou metástase a distância, deve-se indicar um procedimento menos agressivo, visando manter o controle local da doença e tentando preservar a função das paratireoides, a voz e a deglutição (73,104) (D/B).

Recomendação 2

Na presença de doença locorregional, a tireoidectomia total é indicada associando-se o esvaziamento dos lin-

fonodos do compartimento central. O esvaziamento da cadeia linfonodal lateral é indicado na presença ou suspeita de metástases (Recomendação B). Na presença de doença avançada localmente e/ou metástase a distância, deve-se indicar um procedimento menos agressivo, visando manter o controle local da doença (Recomendação B).

Tabela 3. Classificação da American Joint Committee on Cancer: TNM

Tumor primário (T)
T0 – Sem evidência de tumor primário
T1 – Tumor ≤ 2 cm no seu maior diâmetro e restrito à glândula tireoide (Suplemento 6ª edição: T1a, tumor ≤ 1 cm; T1b, tumor > 1 cm, porém não ultrapassa 2 cm)
T2 – Tumor > 2 cm, porém menor que 4 cm no seu maior diâmetro e restrito à glândula tireoide
T3 – Tumor maior que 4 cm no seu maior diâmetro e restrito à glândula tireoide ou com mínima extensão extratireoidiana (por exemplo, extensão para tecidos moles peritireoidianos)
T4a – Tumor com qualquer tamanho e extensão além da cápsula da tireoide que invade tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago, ou nervo laríngeo recorrente
T4b – Tumor invade fáscia pré-vertebral ou envolve artéria carótida ou vasos mediastinais
Linfonodos regionais (N): compartimentos central, cervical lateral e mediastino superior
NX – Linfonodos não avaliados
N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1 – Presença de metástases em linfonodos regionais
N1a – Metástases no nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeos)
N1b – Metástases em linfonodos cervicais unilateral, bilateral, ou contralateral ou no mediastino superior
Metástases a distância (M)
MX – Metástases a distância não avaliadas
M0 – Ausência de metástases a distância
M1 – Presença de metástases a distância
Estágio
• Estágio I: T1, N0, M0
• Estágio II: T2, N0, M0
• Estágio III: T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
• Estágio IVA: T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
• Estágio IVB: T4b, qualquer N, M0
• Estágio IVC: Qualquer T, qualquer N, M1

Sexta edição (115).

3. Qual é a conduta no paciente com diagnóstico pós-cirúrgico de CMT?

Nos pacientes com CMT diagnosticado após lobectomia total (lobo e istmo da tireoide), pode-se optar pela complementação da tireoidectomia com esvaziamento do compartimento central (126,127) (B), ou, dependendo do caso, por conduta expectante. A segunda opção, defendida por alguns autores, poderia ser considerada na presença de calcitonina indetectável após 2 meses da tireoidectomia e na presença de CMT unifocal, restrito à glândula, com margem cirúrgica livre, sem hiperplasia de células “C” e sem a presença de metástase linfonodal no pescoço, detectadas ao exame clínico ou a ultrassonografia, com diagnóstico de CMT esporádico mediante exame molecular do RET negativo (120,126,127) (B).

Recomendação 3

Nos pacientes com diagnóstico pós-operatório de CMT, estão indicadas a tireoidectomia total complementar com esvaziamento central profilático (Recomendação B). A conduta expectante pode ser considerada em casos selecionados (Recomendação B).

4. Qual é a abordagem das paratireoides na cirurgia do CMT?

Como regra geral, as paratireoides normais devem ser sempre preservadas nas tireoidectomias. Porém, acidentalmente, elas poderão ser removidas ou ter sua vascularização comprometida durante a cirurgia, especialmente as glândulas localizadas nos polos inferiores. O risco aumenta quando é realizado o esvaziamento do compartimento central (124,125) (D/B). Caso ocorra desvascularização, a glândula deve ser transplantada para o músculo esternocleidomastoideo. Quando houver risco de hiperparatireoidismo, como na presença de mutação relacionada à NEM 2A, o implante deve ser realizado no antebraço não dominante, facilitando o procedimento de retirada da glândula hiperfuncionante em caso de doença recorrente (128-130) (B).

O hiperparatireoidismo ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos indivíduos com NEM 2A. É geralmente associado com doença leve e frequentemente assintomática, especialmente em jovens. Quando indicado o tratamento, é importante estabelecer se a doença é restrita a uma ou múltiplas glândulas para, posteriormente, decidir sobre a conduta cirúrgica mais adequada. Os seguintes procedimentos cirúrgicos podem ser utiliza-

dos, dependendo do número de glândulas envolvidas: paratireoidectomia total com autotransplante, paratireoidectomia subtotal, ou remoção da glândula única (128,129) (B). A ocorrência de hipoparatiroidismo permanente é geralmente associada à paratireoidectomia total, embora também já tenha sido relatada após paratireoidectomia subtotal, ou mesmo após a excisão de duas glândulas (130) (D). Em casos previamente operados devido a CMT, é imperioso identificar a paratireoide acometida, antes da cirurgia, por métodos de imagem, tais como ultrassonografia, cintilografia com sestamibi ou tomografia computadorizada (129,131) (B). O uso bem-sucedido de calcimiméticos tem sido relatado em casos de persistência do hiperparatiroidismo (132) (B).

Recomendação 4

Na ausência de hiperparatiroidismo pré-operatório, a preservação das glândulas paratireoides “*in situ*” é sempre desejável. Se removidas acidentalmente ou quando existe risco de desvascularização, elas devem ser transplantadas para o músculo esternocleidomastoideo (Recomendação B). Na presença de hiperparatiroidismo, nos casos de NEM 2A e nos casos previamente operados devido a CMT, há necessidade de localização pré-operatória da paratireoide acometida por métodos de imagem, para programação de paratireoidectomia subtotal ou total, com posterior implante glandular no antebraço (Recomendação B).

5. Qual abordagem cirúrgica no paciente assintomático com mutação no RET?

O paciente assintomático que apresenta mutação no proto-oncogene *RET* deve ser avaliado, antes da cirurgia, com dosagem sérica de calcitonina e ultrassonografia cervical, como forma de avaliar a tireoide quanto à presença ou não de nódulos, assim como as cadeias linfonodais para a investigação de metástases, pois tal fato modifica a conduta cirúrgica (6,64) (B). Para esses casos, as diretrizes da ATA recomendam a utilização de um sistema de categorização de risco quanto às mínimas idades observadas para o desenvolvimento do CMT e sua agressividade, incluindo as chances de desenvolvimento de metástases, possibilidade de cura e morbimortalidade (73,133) (D). Neste sistema, os códon foram agrupados em níveis de risco de A (menor agressividade) a D (maior agressividade) – *vide a Parte I: CMT – Diagnóstico – Questão 8 deste consenso*. A partir do grupo de risco ao qual pertence o códon do

RET afetado, será proposto um esquema terapêutico, tanto em função da melhor idade a ser submetido à tireoidectomia dita profilática, quanto da necessidade ou não de esvaziamento cervical. Preferencialmente, a abordagem cirúrgica deve ser realizada em Centros de Referência por cirurgiões experientes e com grande volume de cirurgias tireoidianas.

Em função dessa categorização de risco, também se estimam a possibilidade do desenvolvimento e a idade a partir da qual se deve investigar o feocromocitoma – *vide* a **Parte I: CMT – Diagnóstico – Questão 6 deste consenso**. Caso diagnosticado, o feocromocitoma deve ser cirurgicamente tratado antes do CMT (122,134,135) (B).

Recomendação 5

A abordagem cirúrgica do paciente assintomático que apresenta mutação no proto-oncogene *RET* deverá levar em conta a estratificação de risco, de acordo com o códon que apresenta mutação, a saber:

- **Grupo D (NEM 2B):** tireoidectomia total no primeiro ano de vida e, se houver evidências de metástases linfonodais, nódulo tireóideo maior do que 5 mm ou níveis séricos de calcitonina superiores a 40 pg/mL; também está indicado o esvaziamento do compartimento central cervical. Os indivíduos com mais de 1 ano de idade têm indicação de esvaziamento central “profilático” (eletivo).
- **Grupo C:** tireoidectomia total antes dos 5 anos de idade.
- **Grupos A e B:** tireoidectomia total após os 5 anos de idade, se não houver indícios de CMT (concentrações séricas basais de calcitonina e ultrassonografia cervical normais).

Pacientes dos grupos A, B e C só devem ser submetidos ao esvaziamento do compartimento central na presença de evidências clínicas e/ou de imagem de doença metastática, nódulos maiores ou iguais a 5 mm e calcitonemia superior a 40 pg/mL (Recomendação B).

6. Qual abordagem cirúrgica no paciente com CMT e doença metastática a distância?

A cura bioquímica do CMT torna-se improvável na presença de metástases a distância. Desse modo, doença metastática a distância deve ser pesquisada atentamente quando a calcitonina está acima de 400 pg/mL (125,136,137) (B/B/D). Pacientes com doença me-

tastática devem ter seu tratamento cirúrgico centrado no controle local da doença e, principalmente, na sua qualidade de vida (137) (D).

Recomendação 6

Pacientes com doença avançada localmente ou metástase a distância devem ser tratados com procedimentos cirúrgicos menos agressivos, visando manter controle local da doença preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides e evitando complicações hemorrágicas por invasão de estruturas vasculares (Recomendação B).

7. Quando indicar o esvaziamento linfático mediastinal no CMT?

O mediastino compreende uma porção superior, acima do nível do pericárdio, e três divisões inferiores, denominadas anterior, média e posterior. O mediastino médio contém o pericárdio e o coração. O mediastino anterior está localizado na frente do pericárdio e atrás do esterno, contendo, principalmente, o timo. O mediastino posterior está situado atrás do pericárdio e contém, entre outras estruturas, o esôfago e a aorta torácica (138) (B). O mediastino superior contém, posteriormente, o esôfago e a traqueia e, anteriormente, o timo e o tronco braquiocéfálico. Essa região constitui o nível VII e faz parte da área abordada durante a dissecação do compartimento central (104,139) (B). Assim, geralmente, durante a abordagem cirúrgica do CMT, é realizado esvaziamento mediastinal superior eletivo por acesso cervical. A presença de metástases em linfonodos na porção mediastinal inferior, diagnosticadas por métodos de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), pode ser considerada doença metastática a distância, o que diminui significativamente as chances de cura. Desse modo, a dissecação dessa área deve ser proposta apenas como tratamento paliativo em pacientes com alto risco de obstrução das vias aéreas ou sangramento (64,121) (B).

Recomendação 7

O esvaziamento mediastinal superior eletivo é geralmente realizado na abordagem cirúrgica do CMT (Recomendação B). A abordagem do mediastino inferior deve ser considerada apenas como tratamento paliativo, em pacientes com alto risco de obstrução das vias aéreas ou sangramento (Recomendação B).

8. Quais são os cuidados pré-operatórios no doente com CMT e suspeita e/ou confirmação de feocromocitoma?

O paciente com diagnóstico de feocromocitoma e CMT deve ser submetido à adrenalectomia antes da operação cervical. A pesquisa de feocromocitoma é obrigatória nos pacientes com suspeita de NEM 2 (72,74,140) (B/B/D). A pesquisa também é indicada aos portadores de CMT aparentemente esporádico ainda sem avaliação molecular do *RET*. Embora a ocorrência de feocromocitoma seja improvável, acredita-se que seja crítica a identificação desse tumor antes da operação da tireoide, em função das potenciais complicações advindas da ausência do diagnóstico prévio (72,74) (B).

O diagnóstico do feocromocitoma pode ser estabelecido mediante documentação de produção excessiva de catecolaminas por meio das dosagens plasmáticas e/ou urinárias de catecolaminas e/ou metanefrinas. A comparação desses métodos sugere que a medida das metanefrinas plasmáticas seria o exame mais útil nos casos de feocromocitomas hereditários, com taxas de sensibilidade e especificidade de 99 e 89%, respectivamente. Quando a dosagem das metanefrinas fracionadas plasmáticas não estiver disponível, pode ser solicitada a dosagem das metanefrinas urinárias (75,76) (B). A TC ou a RM de abdômen devem ser solicitadas para localização do feocromocitoma. A tomografia de abdômen é capaz de identificar a localização do tumor adrenal hereditário em 76% dos casos (80) (B).

A adrenalectomia é indicada para o tratamento do feocromocitoma, de preferência por meio de laparoscopia, após adequada preparação pré-operatória e antes da cirurgia para CMT ou hiperparatireoidismo. A ressecção apenas da medula adrenal, na tentativa de preservar o córtex e evitar insuficiência adrenal, deve ser considerada na abordagem do feocromocitoma bilateral (73,140) (D). Um recente estudo multicêntrico envolvendo um grande número de pacientes com feocromocitoma associado a NEM 2A mostrou que, quando realizado em centros especializados, a taxa de recorrência é baixa (3%) (141) (B). O preparo para a cirurgia deve ser individualizado de acordo com a sintomatologia do paciente. De modo geral, recomenda-se o uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos por 1 a 2 semanas para redução da vasoconstrição sistêmica (140) (D). Liberação da ingesta de sal e/ou infusão salina também podem ser indicadas para a expansão do volume sanguíneo (140) (D).

Recomendação 8

No paciente com diagnóstico de feocromocitoma e CMT, este deve ser submetido a tratamento específico antes da tireoidectomia (Recomendação B). É necessária a investigação para confirmar ou descartar o feocromocitoma antes da operação cervical (Recomendação B).

PARTE III: CMT – SEGUIMENTO

1. Quais exames devem ser solicitados no seguimento dos pacientes com CMT após a cirurgia?

Após o procedimento cirúrgico deve ser realizada uma avaliação para determinar a presença de doença residual, localizar metástases e identificar doença progressiva.

As dosagens dos marcadores tumorais séricos, calcitonina e CEA (antígeno carcinoembrionico) são fundamentais no seguimento pós-operatório dos pacientes com CMT, pois indicam a presença e o volume de doença residual (142) (B). No entanto, é importante lembrar que tais marcadores podem demorar semanas para atingir seu ponto mais baixo (142,143) (B/C). Desse modo, a dosagem desses marcadores deve ser realizada após, no mínimo, 2 a 3 meses da cirurgia.

O emprego de ensaios imunométricos, com dois anticorpos monoclonais ou um monoclonal e outro policlonal, para dosagem de calcitonina alcança especificidade de 95-100% (40,41) (B/A). No entanto, para evitar erros na interpretação dos resultados é importante lembrar que ensaios diferentes podem apresentar valores absolutos não completamente comparáveis. Também é importante considerar a possibilidade de efeito gancho e tumores não secretores de calcitonina (presença de concentrações falsamente baixas) (38,39) (C).

O declínio dos níveis de calcitonina pós-cirurgia pode levar de 24 horas até 4 semanas, e, em alguns casos, até meses (142,144,145) (B). Concentrações persistentemente elevadas de calcitonina também podem ocorrer em situações de insuficiência renal e cirrose hepática, por aumento do tempo de meia-vida, devendo ser diferenciadas do real aumento por persistência da neoplasia tireoidiana (146,147) (C/D).

A maioria dos pacientes com CMT esporádico permanece com concentrações elevadas de calcitonina após a cirurgia em decorrência da doença residual. Pacientes submetidos à tireoidectomia com esvaziamento cervical sem metástases em linfonodos cervicais têm 83-95% de chance de evoluírem com concentrações indetectá-

veis de calcitonina. A presença de metástases em linfonodos cervicais diminui a porcentagem para 21-30% (9,121,148) (B).

A dosagem do CEA também pode ser utilizada como marcador no CMT. No entanto, é importante lembrar que as concentrações de CEA não estão elevadas em todos os pacientes com CMT e que esse marcador nem sempre se correlaciona com as concentrações de calcitonina. No período pós-operatório, pode ocorrer normalização nos concentrações de CEA, mesmo na presença de concentrações elevadas de calcitonina, talvez em razão da existência de pequenos focos residuais de neoplasia. Por outro lado, em pacientes com doença progressiva, pode ocorrer elevação do CEA sem aumento correspondente das concentrações de calcitonina. O aumento das concentrações séricas do CEA é considerado indicador de mau prognóstico (149) (C).

Recomendação 1

As dosagens da calcitonina sérica e CEA devem ser solicitadas 2 a 3 meses após o tratamento cirúrgico (Recomendação B). Em caso de normalização da calcitonina, repetir em 6 a 12 meses. Na presença de concentrações elevadas de calcitonina/CEA, sugerindo persistência ou recorrência da doença, prosseguir com a investigação para identificar a extensão da doença.

2. Quais os fatores que determinam o prognóstico dos pacientes com CMT?

A possibilidade de cura do CMT depende fundamentalmente do estágio tumoral ao diagnóstico e da ressecção completa do tumor. Os principais fatores associados a prognóstico desfavorável no CMT são: idade avançada ao diagnóstico, extensão do tumor primário, presença de metástases locais e a distância, presença de mutações somáticas e o tempo de duplicação das concentrações de calcitonina (150-152) (B).

Os dados mais atuais das taxas de sobrevida do CMT em 10 anos são de 95,6%, 75,5% e 40% para indivíduos com tumores restritos a tireoide, doença metastática local e metástases a distância, respectivamente (12) (B), sendo similares às previamente reportadas (100%, 93%, 71% e 21%, para os estágios I, II, III e IV, respectivamente) (153) (B). Pacientes com idade inferior a 45 anos apresentam melhores taxas de sobrevida, de controle regional da doença e menores taxas de metástases a distância (154) (B). Tumores tireoidianos menores de 0,5 cm são associados à ausência de doença clinicamen-

te e/ou laboratorialmente detectável no pós-operatório (155) (B).

De modo inverso, tumores no estágio T4b e/ou metástases para linfonodos e/ou metástases a distância estão associados com menores taxas de remissão e sobrevida (156) (B). A localização das metástases também influencia no prognóstico. Metástases ósseas estão associadas a prognóstico pior do que metástases em tecidos moles (11) (B).

A tireoidectomia profilática está indicada a todos os portadores de mutação do *RET*. Os indivíduos assintomáticos portadores de mutação são candidatos à cirurgia minimamente invasiva. O tipo de mutação no *RET* está associado ao comportamento biológico do CMT e pode auxiliar na definição da idade em que deve ser realizada e no planejamento da extensão cirúrgica (73,99) (D/C). A realização de tireoidectomia profilática aumenta os índices de cura (100) (B). Nódulo de tireoide palpável e metástase para linfonodos no momento do diagnóstico de pacientes com CMT hereditário são associados com doença persistente (100) (B).

Concentrações elevadas de calcitonina e CEA podem permanecer estáveis por vários anos ou apresentarem elevação rapidamente progressiva. Dosagens seriadas de calcitonina e CEA permitem melhor avaliação dessas alterações pelo cálculo do tempo necessário para que os valores dupliquem (ou seja, o cálculo do “*doubling-time*”, DT); esse cálculo pode ser feito por meio do *site* da Sociedade Americana de Tireoide (<http://www.thyroid.org/thyroid-physicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/>). O DT da calcitonina tem valor prognóstico no seguimento dos pacientes com CMT, pois se correlaciona com as taxas de sobrevida e recorrência tumoral (157) (B). Uma estimativa do DT da calcitonina pode ser obtida com um mínimo de 4 dosagens aferidas em intervalos de 6 meses. A duplicação da calcitonina em período inferior a 6 meses está associada com taxas de sobrevida 25% e 8%, em 5 e 10 anos, respectivamente, enquanto intervalos entre 6 meses e 2 anos com taxas de sobrevida de 92% e 37%, respectivamente. Já os pacientes com intervalo de duplicação superior a 2 anos apresentaram prognóstico mais favorável (158) (B).

O CEA é um marcador menos específico do CMT, e a comparação do cálculo do DT do CEA em relação ao DT calcitonina apresenta resultados divergentes. Quando comparados numa análise multivariada, ambos são preditores independentes de sobrevida, porém o

tempo de duplicação da calcitonina apresenta melhor desempenho (158) (B). No entanto, outro estudo indica que o DT do CEA tem maior impacto no prognóstico (159) (B). De qualquer maneira, os marcadores são úteis e possibilitam identificar os pacientes de alto risco. Assim, quando o DT dos marcadores for indicativo de doença rapidamente progressiva, deve-se considerar a intensificação da avaliação com exames de imagem para localização da doença e, quando possível, indicar tratamento apropriado.

Recentemente, Tuttle e Ganly (137) (D) descreveram um novo sistema para verificar a evolução do CMT pós-tratamento. É uma proposta para estratificação de riscos dinâmica, assim como as recentemente propostas para os carcinomas bem diferenciados da tireoide (Tabela 4). A resposta considerada excelente é quando, após tratamento cirúrgico adequado, há calcitonina indetectável, sendo a probabilidade em alcançá-la maior quando houver valores de calcitonina e CEA baixos no pré-operatório, tumores primários pequenos, pacientes sem metástases cervicais e estágios iniciais da doença. Nesses casos, as recidivas em 5 a 10 anos variam entre < 1% e 8,5% e a sobrevida com o tratamento é de cerca de 97% a 99% em 5 anos e de 95% a 97% em 10 anos (137,160,161) (D/B/B).

Tabela 4. Sistema para avaliar a evolução do carcinoma medular de tireoide após tratamento cirúrgico

Resposta à terapia inicial	Definição
Excelente	Remissão; sem evidência bioquímica ou anatômica de doença
Bioquímica incompleta	Marcadores tumorais elevados (calcitonina, CEA), com doença anatômica indetectável
Incompleta com doença anatômica	Doença anatômica persistente; presença de metástases a distância
Indeterminada	Achados inconclusivos em exames de imagem, marcadores tumorais elevados; status da doença não pode ser determinado

A resposta incompleta, a qual pode ser observada em 45-70% dos pacientes, é caracterizada por evidência de doença persistente, remanescente local ou a distância, após a terapia inicial. Esses pacientes são classificados como tendo uma resposta incompleta ou bioquímica (73,136,137,161) (D/B/D/B). Também os pacientes com metástases a distância são classificados como tendo resposta incompleta à terapia inicial. Nos doentes com persistência de calcitonina elevada, a sobrevida, em 5 anos, é de 80-86% e, em 10 anos, de

70% (153,161-163) (B/A). As respostas indeterminadas ocorrem quando existem anormalidades inespecíficas em exames de imagens ou quando os marcadores tumorais não estão completamente normalizados e não se consegue detectar evidência de doença anatômica e bioquímica (137,164) (D/B).

Recomendação 2

Os principais fatores prognósticos para sobrevida nos pacientes portadores de CMT são idade e estágio tumoral ao diagnóstico, e o tempo de duplicação da calcitonina e do CEA (Recomendação B). Nos casos de CMT hereditário, o principal fator prognóstico para cura e sobrevida é a realização de tireoidectomia profilática nos carreadores de mutações do gene *RET* (Recomendação B).

3. No caso de pacientes que persistem com concentrações detectáveis de calcitonina, após o tratamento cirúrgico inicial, quais exames devem ser solicitados?

Os valores da calcitonina séricos pós-cirurgia são fundamentais na definição da estratégia da investigação. Concentrações de calcitonina < 150 pg/mL estão associadas à presença de doença locorregional. Apesar da possibilidade de metástases a distância com esses valores, se presentes, são geralmente pequenas e/ou em número limitado (68,165) (B).

O exame inicial para investigação é US cervical. A taxa de recidiva local nos indivíduos com CMT pode chegar a 58% (62,68,166) (B/B/D). O diagnóstico de metástases locorregionais por meio da US cervical apresenta sensibilidade de 97%, enquanto a TC apresenta 72% e o PET-CT, 55% (10) (B). Caso sejam detectados linfonodos suspeitos de metástases, a punção desses linfonodos pode auxiliar na confirmação do diagnóstico. A dosagem de calcitonina no lavado da punção aumenta a sensibilidade e a especificidade do exame (22) (B). Na avaliação de linfonodos mediastinais comprometidos, a tomografia computadorizada identifica 100% dos casos, enquanto o PET-CT, somente 65% (10) (B).

A investigação de metástases a distância pode ser realizada por meio de TC de região cervical e/ou tórax, ressonância nuclear magnética (RNM), cintilografia óssea e PET-CT com flúor-18 fluordeoxiglicose. Esses exames apresentam sensibilidade entre 50 e 80% para localizar doença metastática. A localização da doença é menos provável nos pacientes com elevação discreta de calcito-

nina (10,167-170) (B), sendo maior em pacientes com concentrações de calcitonina > 150 pg/mL (165) (B).

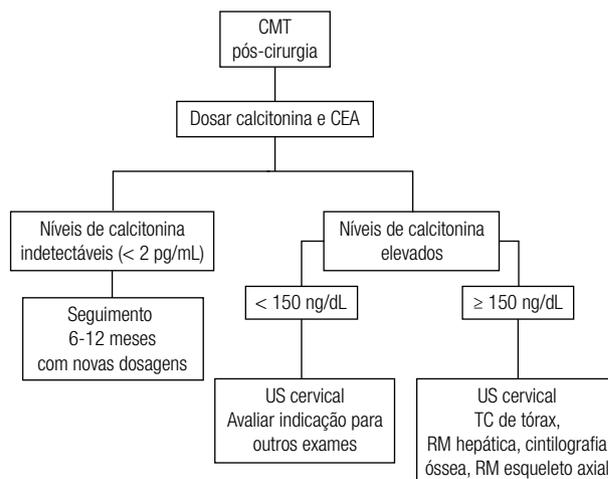
A mediana dos valores de calcitonina para pacientes com 1 ou 2 a 4 sítios de metástases é de 1.510 pg/mL e 18.450 pg/mL, respectivamente (165) (B). Os sítios mais frequentes de metástases a distância são fígado (49%), ossos (45%) e pulmões (35%) (10) (B). No diagnóstico de metástases hepáticas, a sensibilidade é semelhante entre a TC e US (90% e 85%, respectivamente), sendo a RNM superior aos outros métodos (sensibilidade de 100%) (10) (B). Para o diagnóstico de metástases em ossos com baixo risco mecânico (costelas, esterno, clavículas e crânio), deve ser solicitada cintilografia óssea enquanto RNM de esqueleto axial está indicada para o diagnóstico de metástases em ossos de alto risco mecânico (coluna vertebral, ossos da pelve e ossos longos). A TC é o melhor método diagnóstico para metástases pulmonares. Dessa forma, a melhor combinação de exames para detectar as lesões metastáticas a distância no CMT consiste na realização de tomografia de tórax, ressonância magnética hepática e cintilografia óssea e/ou ressonância magnética de esqueleto axial (10) (B).

A experiência com flúor-18 di-hidroxiifenilalanina (DOPA-18F) ainda é limitada no CMT metastático. Esse método apresenta sensibilidade de 63% e pode ser utilizado na detecção de metástases em pacientes com CMT de progressão lenta (168,171) (B). O uso da cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) pode ser útil em alguns casos, sendo outra opção a cintilografia dos receptores da somatostatina, quando a calcitonina sérica for superior a 800 pg/mL (172) (B).

Em pacientes com calcitonina elevada e exames de imagem negativos, o PET-CT com flúor-18 fluorodeoxiglicose (FDG-18F) apresenta sensibilidade de 88%, especificidade de 84,6% e acurácia diagnóstica de 87% para identificar recorrência oculta (173) (B). Quando comparados os exames PET FDG-18F, PET DOPA-18F e PET com análogos da somatostatina em pacientes com CMT recorrente, as taxas de detecção de lesões metastáticas foram de 28%, 85% e 20%, respectivamente, o que sugere que PET DOPA-18F é superior para detectar recorrência do CMT em pacientes com concentrações elevadas de calcitonina (174) (B). No entanto, outros estudos não evidenciaram diferenças significativas entre PET DOPA-18F e FDG-18F nessa mesma população (175) (B).

Recomendação 3 (Fluxograma 2)

Concentrações basais de calcitonina < 150 pg/mL estão associadas à presença de doença locorregional, e US cervical é o exame inicial na avaliação desses casos (Recomendação B). As chances de detectar metástases a distância são maiores em pacientes com concentrações de calcitonina > 150 pg/mL. Nessas situações devem ser realizadas tomografia computadorizada de tórax, RNM de abdômen e cintilografia óssea, para investigar sítios de metástases mediastinais ou pulmonares, hepáticas e ósseas, respectivamente (Recomendação B).



Fluxograma 2. Seguimento pós-operatório dos pacientes com carcinoma medular de tireoide.

4. No caso de pacientes com concentrações indetectáveis de calcitonina, após a cirurgia, quais exames devem ser solicitados no acompanhamento?

A calcitonina sérica é o marcador mais sensível de CMT residual após o tratamento cirúrgico. Estudos demonstram que indivíduos submetidos à tireoidectomia total apresentam concentrações de calcitonina abaixo do limite de detecção em 100% dos casos (176) (B). A chance de doença residual/recorrência da doença relatada em pacientes com concentrações de calcitonina basal e pós-estímulo com pentagastrina indetectáveis no pós-operatório é de apenas ~3% (125) (B).

Pacientes submetidos à tireoidectomia total com doença restrita à glândula têm 95% de chance de apresentar concentrações de calcitonina indetectáveis no pós-operatório. A presença de metástases cervicais reduz a chance de normalização da calcitonina para 30% (9). O tempo médio de recorrência do CMT é de $3,2 \pm 2,2$

anos. No entanto, recomenda-se que mesmo os pacientes com concentrações indetectáveis de calcitonina no pós-operatório continuem em acompanhamento com dosagens de calcitonina a cada 6 a 12 meses, por prazo ainda não definido, em razão do risco de recidiva (125) (B).

É importante lembrar alguns raros relatos de pacientes com CMT avançado e concentrações de calcitonina sérica dentro da normalidade (39,177) (C). Nesses indivíduos, o seguimento deve ser realizado por meio de exames de imagem. A dosagem de calcitonina no lavado da punção pode ser útil no diagnóstico de lesões suspeitas para metástases de CMT (22,23) (B/C).

Recomendação 4

Pacientes com nível sérico indetectável de calcitonina no pós-operatório devem continuar em acompanhamento com dosagens de calcitonina de 6 a 12 meses, devido ao risco de recidiva, por prazo ainda não definido (Recomendação B). A dosagem de calcitonina no lavado da punção por agulha fina pode auxiliar no diagnóstico de lesões suspeitas (Recomendação B).

5. Qual a indicação do teste de estímulo da calcitonina com pentagastrina ou cálcio nos pacientes já operados?

Alguns pacientes com CMT apresentam concentrações de calcitonina basal indetectáveis que se elevam após o teste de estímulo com pentagastrina e/ou cálcio evidenciando a presença de doença residual. No entanto, na imensa maioria desses casos, a doença é de difícil localização nos exames de imagem (134,176,178) (B/B/C). Outras desvantagens desses testes são o custo, os efeitos colaterais da medicação e a indisponibilidade da pentagastrina no Brasil.

Recomendação 5

O teste de estímulo com pentagastrina/cálcio não está indicado no seguimento dos pacientes com calcitonina sérica basal indetectável; quando positivo, o teste de estímulo significa doença residual de difícil detecção por métodos de imagem (Recomendação B).

6. Qual deve ser o manejo em pacientes que persistem com concentrações detectáveis de calcitonina após o tratamento cirúrgico inicial?

A reintervenção cirúrgica com objetivo de cura (concentrações de calcitonina indetectáveis) está indicada

a pacientes com evidências de persistência da doença em decorrência de cirurgia inicial incompleta ou recorrência em região cervical. Antes de considerar uma reintervenção cervical é preciso excluir a presença de metástases a distância inoperáveis. Outra indicação cirúrgica é com finalidade paliativa, quando houver risco de compressão ou invasão da traqueia ou grandes vasos (179) (D). A conduta expectante com seguimento clínico e laboratorial periódico está indicada a pacientes com curso indolente da doença, já submetidos a tratamento cirúrgico apropriado (179) (D). A determinação sérica da calcitonina no seguimento de pacientes com CMT pode ser decisiva na determinação da conduta subsequente.

Elevações discretas de calcitonina (< 150 pg/mL) após 2 a 3 meses da cirurgia estão associadas à doença locorregional, na maioria dos casos, ou a metástases a distância de pequenas dimensões (68,165) (B). Se for detectada doença residual ou recorrente na região cervical, deve ser considerada uma nova intervenção cirúrgica. As taxas de normalização da calcitonina após reintervenção cervical variam entre 16% e 38% (180-184) (B). Um estudo retrospectivo demonstrou que a reintervenção cirúrgica identificou doença residual em linfonodos cervicais laterais em 64% e, no compartimento central ou mediastino anterior, em 22 e 14% dos casos, respectivamente. Apesar de a normalização das concentrações de calcitonina ter ocorrido em apenas 6% dos pacientes, os demais evoluíram com redução de 50% dos concentrações ou estabilização desses valores (181) (B). Outro estudo com um período de seguimento de 8 a 10 anos após reintervenção cervical demonstrou concentrações de calcitonina < 10 pg/mL em 26% e elevações inferiores a 100 pg/mL em 20,4% dos pacientes, e nenhum desses grupos evoluiu com doença detectável por meio de exames de imagem (184) (B).

No entanto, apesar de as reoperações reduzirem a progressão da doença em pacientes selecionados, a cura biológica do CMT é raramente obtida nesses casos. Dessa forma, a ressecção cirúrgica do CMT recorrente ou persistente em indivíduos sem ou com mínimas lesões metastáticas a distância deve incluir a dissecação dos compartimentos central (nível VI) ou lateral (níveis IIA, III, IV, V) comprometidos. Se não for possível localizar anatomicamente as metástases, é aconselhável adotar uma conduta expectante (179).

Elevações significativas de calcitonina (> 150 pg/mL) após 2 a 3 meses do tratamento cirúrgico geralmente estão associadas à presença de metástases a distância, e,

quanto mais elevadas as concentrações, maiores serão as chances de localização das lesões (185) (B). De modo geral, a conduta para os pacientes com concentrações de calcitonina superiores a 150 pg/mL é semelhante àquela discutida para indivíduos com concentrações mais baixas (186) (D).

Nos pacientes com metástases locorregionais e a distância, a estratégia terapêutica deve ser individualizada, levando-se em consideração o curso indolente do CMT e a morbidade associada às terapias disponíveis. A presença de linfonodos cervicais menores que < 1 cm e de metástases a distância assintomáticas não indica necessidade de intervenção, pois não há comprovação de benefício com tratamento. As possibilidades terapêuticas incluem cirurgia, intervenções percutâneas, embolização de metástases hepáticas, radioterapia e uso de inibidores tirosina-quinases (187) (D). É importante lembrar que as chances de cura em pacientes com metástases a distância são mínimas. Na decisão entre a conduta expectante ou terapia paliativa, os riscos e benefícios de qualquer procedimento devem ser analisados cuidadosamente.

Recomendação 6

A calcitonina sérica é o mais importante marcador no seguimento de pacientes com CMT (Recomendação B). Elevações discretas (< 150 pg/mL) geralmente indicam doença locorregional (Recomendação B). Elevações significativas (> 150 pg/mL) são sugestivas de doença metastática a distância (Recomendação B). Os melhores métodos para a pesquisa de metástases são: US para a região cervical, TC para o tórax, a RNM para metástases hepáticas, e cintilografia óssea e/ou a RNM do esqueleto axial para metástases ósseas (Recomendação B). Diante de doença residual ou recorrente local, deve ser considerada uma nova intervenção cirúrgica (Recomendação B). Em pacientes com metástases a distância, a estratégia terapêutica deve ser individualizada, levando-se em consideração o curso indolente do CMT e a morbidade associada às terapias disponíveis (Recomendação D).

7. Qual a conduta apropriada nos pacientes com concentrações de calcitonina elevadas e exames de imagem negativos?

Os pacientes com níveis detectáveis de calcitonina após cirurgia devem ser submetidos a exames de imagem na tentativa de localizar o foco da doença. Se não for

possível, a indicação é manter vigilância periódica. O intervalo entre as avaliações pode ser determinado pelo DT da calcitonina e do CEA, marcadores que indicam progressão da doença (158,165) (B). Assim, as concentrações séricas de calcitonina e CEA devem ser determinadas a cada 6 meses, fornecendo dados para o cálculo do DT. Com base nos resultados dos cálculos DT da calcitonina e do CEA, é possível determinar o intervalo ideal entre as avaliações dos pacientes com CMT. Estas devem ser realizadas num período equivalente a um quarto do tempo do DT ou anualmente, o que for mais frequente.

Recomendação 7

Pacientes com calcitonina sérica elevada e exames de imagem negativos devem ser avaliados em intervalos mínimos de 6 meses, com dosagens de calcitonina e CEA para determinação do tempo de duplicação desses marcadores (Recomendação B).

8. Como deve ser o tratamento dos pacientes com CMT e metástases a distância?

Na definição da melhor conduta para os pacientes com CMT metastático, as seguintes questões devem ser consideradas:

- O paciente é sintomático ou assintomático?
- Qual a localização das lesões metastáticas?
- Existem lesões que requerem intervenção devido a riscos iminentes ou sintomatologia associada (exemplos: lesões cerebrais, lesões ósseas dolorosas ou com risco de fratura; doença torácica com risco de obstrução brônquica)?
- A doença locorregional está controlada?
- Qual a velocidade de progressão da doença metastática?

O tratamento das metástases a distância é indicado em casos de lesões com risco iminente de complicações graves, como as metástases cerebrais, lesões resultando em compressão medular ou comprometimento de vias aéreas, secretoras de hormônios ou metástases ósseas com fratura ativa ou iminente. Conduta expectante pode ser adotada nos pacientes assintomáticos, com lesões metastáticas de pequenas dimensões e curso indolente. Pacientes com doença rapidamente progressiva, evidenciada por exames de imagem ou laboratorial, são candidatos à terapia sistêmica com novas drogas.

A velocidade de progressão da neoplasia pode ser determinada por meio da determinação do tempo de

duplicação da calcitonina e do CEA ou por exames de imagem, utilizando os critérios empregados para avaliação de tumores sólidos, o RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*), sendo aumentos superiores a 20% na soma do diâmetro das lesões considerados como doença progressiva (158,165,188) (B).

Recomendação 8

Pacientes sintomáticos e/ou com progressão significativa da doença documentada (avaliação radiológica e/ou DT de calcitonina ou CEA < 6 meses) devem ser considerados para tratamento sistêmico (Recomendação B).

9. No caso de pacientes portadores de metástases com atividade hormonal, qual a terapia a ser adotada?

Produção ectópica de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e secreção de peptídeo intestinal vasoativo (VIP), insulina e glucagon podem ser observadas em pacientes com CMT (52 53,189,190) (B/B/D/C).

Diarreia pode ocorrer em função do aumento da motilidade intestinal (191) (C) ou por hipersecreção de calcitonina e/ou VIP (52,192) (B/C). O tratamento inicial recomendado é o uso de agentes antimotilidade (loperamida, codeína). Outras opções de tratamento para os casos não controlados incluem o uso de análogos da somatostatina (193-195) (B) e a ressecção ou quimioembolização arterial seletiva das metástases hepáticas, com objetivo de reduzir a hipercalcitoninemia causada por essas lesões (196,197) (B/C).

O CMT é responsável por cerca de 2 a 6% dos casos de síndrome de Cushing ectópica (198,199) (B/C). O tratamento dessa complicação pode ser cirúrgico ou por quimioembolização das metástases hepáticas. Também pode ser indicada a utilização de medicamentos com ação adrenolítica (cetoconazol, mitotano ou metirapona) ou, em casos não controlados, adrenalectomia bilateral (198-200) (B/C/C). Recentemente, foi relatada redução significativa dos níveis de cortisol e ACTH, associados com melhora clínica, após tratamento com sorafenibe em um paciente com CMT avançado e síndrome do ACTH ectópico (201) (C).

Recomendação 9

A doença metastática avançada no CMT pode ser acompanhada de alterações hormonais sistêmicas decorrentes do aumento da calcitonina e/ou da produção

ectópica de hormônios específicos. O tratamento deve ser individualizado de acordo a sintomatologia clínica da disfunção (Recomendação B).

10. Quais as indicações da quimioterapia e/ou radioterapia no manejo dos pacientes com CMT metastático?

Radioterapia

A radioterapia tem papel limitado no tratamento do CMT (202-204) (B/B/D). Em pacientes com alto risco de recorrência local (tumor localmente invasivo, presença de doença residual microscópica, envolvimento de linfonodos cervicais), a radioterapia pode reduzir em 86% a taxa de recorrência local em 10 anos (205) (B).

O uso da radioterapia no tratamento da doença metastática sistêmica é restrito ao tratamento paliativo das metástases ósseas associadas a dor ou risco de fratura, como já descrito para metástases ósseas secundárias a outros tipos de tumores (206) (B) e no tratamento de hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes com envolvimento extenso do mediastino e/ou pulmões (204,207) (D/C).

Quimioterapia sistêmica

Os estudos com quimioterápicos de forma isolada ou em combinação apresentaram resposta insatisfatória. Não há estudos de fase III com um número grande de pacientes. A combinação de doxorubicina, dacarbazina e estreptoizotocina produziu uma taxa de resposta parcial de 15% no tratamento do CMT (208,209) (B). Outros estudos com ciclofosfamida, vincristina, cisplatina e bleomicina também apresentaram resultados limitados (208,210-212) (B). Dessa forma, em função da ausência de quimioterapia convencional efetiva, esse tratamento é recomendado apenas a pacientes selecionados com doença metastática rapidamente progressiva.

Recomendação 10

A radioterapia deve ser considerada no controle da doença local (Recomendação B), no tratamento paliativo das metástases ósseas associadas à dor ou com risco de fratura (Recomendação B) e no tratamento da hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes com envolvimento extenso do mediastino e/ou pulmões (Recomendação D). A quimioterapia convencional tem efeito limitado e deve ser considerada apenas em casos selecionados (progressão significativa da massa tumoral) (Recomendação B).

11. Quais são as novas drogas disponíveis no manejo dos indivíduos com CMT metastático?

Nos últimos anos, o conhecimento cumulativo dos mecanismos moleculares e vias de sinalização intracelulares envolvidas na patogênese das neoplasias, incluindo o CMT, tem possibilitado o desenvolvimento de novas terapias alvo-dirigidas.

A ativação descontrolada dos receptores tirosina-quinases corresponde a um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento e na progressão do câncer (213,214) (B/D). O VEGF (*vascular endothelial growth factor*) é uma molécula que exerce funções críticas na angiogênese fisiológica e patológica e na linfangiogênese (215) (D). A inibição do VEGF via bloqueio de seus receptores representa um novo enfoque para a terapia contra o câncer (213,216,217) (B/D/D). Estudos recentes com novas drogas que inibem o VEGF e seus receptores em tumores tireoidianos têm demonstrado bons resultados (218). Além do VEGF, a patogênese do CMT envolve a presença de mutações somáticas ou germinativas do proto-oncogene *RET*. O proto-oncogene *RET* apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosina-quinase expresso nas células derivadas da crista neural (2,4) (D). Desse modo, a utilização de drogas com atividade antitirosina-quinase se apresenta como uma nova opção terapêutica no manejo do CMT.

Os primeiros resultados dos estudos clínicos baseados na utilização de novas medicações, os inibidores tirosina-quinases, para o tratamento do CMT foram publicados em 2008 (www.clinicaltrials.gov). Ensaios clínicos com essas drogas utilizam os critérios do RECIST para avaliar a resposta ao tratamento, que pode ser classificada como: resposta completa (desaparecimento completo das lesões-alvo), resposta parcial (redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo), doença progressiva (aumento de pelo menos 20% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo) ou doença estável (quando não é possível caracterizar redução nem aumento das lesões como resposta parcial ou doença progressiva, respectivamente) (219) (D).

De forma geral, as taxas de resposta parcial ficam em torno de 30%, sendo a estabilização da doença o resultado mais frequente. Até o momento, dois inibidores tirosina-quinases estão aprovados pelo FDA (*U. S. Food and Drug Administration*) para o tratamento do CMT metastático rapidamente progressivo, o vandetanibe e o cabozantinibe (<http://www.fda.gov/>), e no Brasil apenas o vandetanibe foi aprovado.

O vandetanibe é um agente seletivo que atua sobre os receptores RET, VEGFR e o EGFR (*epidermal growth factor receptor*) (220,221) (D/D). Um ensaio clínico de fase III avaliou a eficácia da vandetanibe em 331 pacientes com CMT metastático, randomizados para receber a droga ou placebo. Foi observada diminuição significativa na sobrevida livre de progressão no grupo tratado com vandetanibe (300 mg) quando comparado ao placebo (30,2 vs. 19,2 meses, respectivamente; HR = 0,46, 95% IC 0,31-0,69). A taxa de mortalidade em 2 anos de seguimento foi de 15% (222,223) (B). Outro estudo clínico fase II avaliou a vandetanibe em 19 pacientes em dose reduzida de 100 mg/d. Nesse pequeno grupo de pacientes, o vandetanibe parece manter a diminuição da sobrevida livre de progressão com menos efeitos adversos (224) (B). Essa mesma dose (100 mg/d) foi utilizada com sucesso em crianças portadoras de NEM 2B (225) (B). Uma recente revisão sistemática sobre o uso de vandetanibe no CMT indica a medicação em pacientes com doença locorreional irresssecável, doença metastática a distância com sintoma e doença metastática disseminada (226) (B). Estudos pré-clínicos indicam que mutações no códon 804 (V804L, V804M) do *RET* causam resistência ao vandetanibe (227).

O cabozantinibe (XL184) é um potente inibidor de MET (*hepatocyte growth factor receptor*), VEGFR2 e RET. Um estudo multicêntrico, randomizado, que envolveu 330 pacientes com progressão documentada do CMT nos últimos 14 meses, demonstrou aumento significativo na sobrevida livre de progressão no grupo tratado com cabozantinibe (140 mg/dia) quando comparado ao placebo (11,2 vs. 4,0 meses, respectivamente; HR 0,28, 95% CI 0,19-0,40) (228,229) (B).

O efeito do vandetanibe ou cabozantinibe na sobrevida dos pacientes com CMT ainda é desconhecido, mas análises preliminares não mostraram diferença entre os grupos tratados com o fármaco ou placebo (222,228) (B/B).

A tabela 5 sumariza as principais drogas estudadas, os respectivos alvos moleculares e resultados obtidos em estudos clínicos (222,228-242) (B/B/B/C/B/C/B/C/C/B/C/B/C/B/C/B/C).

Os efeitos colaterais mais comuns desse grupo de medicamentos incluem diarreia, náusea, *rash* cutâneo, hipertensão e fadiga (243) (D). Outros eventos adversos relacionados a essas drogas são neutropenia, leucopenia, síndrome mão-pé, estomatite, proteinúria, dor abdominal, edema facial, trombocitopenia e aumento

Tabela 5. Principais estudos com inibidores tirosina-quinases no tratamento do carcinoma medular de tireoide

Drogas aprovadas	Alvos	Pacientes (n)	Dose ^a	PFS drug vs. placebo (meses)	Hazard ratio ^b	Referências
Vandetanibe (ZD6474)	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR	331	300 mg	30,5 vs. 19,3	0,46	222
Cabozantinibe (XL 184)	VEGFR-2, RET, MET	330	140 mg	11,2 vs. 4,0	0,28	228, 229
Drogas em estudo	Alvos	Pacientes (n)	Dose ^a	Resposta parcial (%)	Doença estável ^c (%)	Referências
Motesanibe (AMG 706)	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, C-KIT, RET, PDGFR	91	125 mg	2	48	230, 231
Sorafenibe (BAY 43-9006)	VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit, RET	21	400 mg	6	50	232, 233
Sunitinibe (SU 11248)	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, c-Kit	7	37,5 mg	28	46	234, 235, 236
Axitinibe (AG-013736)	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit	11	5 mg	18	27	237, 238
Imanitibe (STI571)	RET, c-Kit, PDGFR	9	600 mg	0	55	239, 240
		15	600 mg	0	27	241

^a (a) As drogas foram empregadas em dose única diária, exceto para os tratamentos com sorafenibe e axitinibe administrados duas vezes ao dia; (b/c): resultados expressos em *odds ratio* da taxa de resposta objetiva (b: placebo vs. vandetanibe) e da taxa de controle da doença (c).

do intervalo QTc (recomenda-se que os pacientes sejam monitorados por meio da realização periódica de eletrocardiograma). É comum a necessidade de aumento nas doses de reposição da levotiroxina. Geralmente, esses efeitos são toleráveis e a maioria dos pacientes tem toxicidade controlável. No entanto, eventos adversos graves têm sido relacionados aos inibidores tirosina-quinases, como pneumonia por aspiração, insuficiência respiratória, septicemia, insuficiência cardíaca aguda e arritmia (222,231,236,244-248) (B/B/B/B/C/C/B/C).

Outras formas de terapia em estudo para o CMT metastático incluem a radioimunoterapia usando anticorpos contra o CEA, a terapia gênica e outros radiofármacos. Até o momento, essas medicações são empregadas apenas em protocolos de pesquisa (249,250) (D/D).

Recomendação 11

Os resultados obtidos até o momento indicam que os inibidores tirosina-quinases são importantes alternativas terapêuticas no tratamento do CMT localmente avançado ou metastático (Recomendação A). No entanto, ainda não temos dados sobre a sobrevida a longo prazo. Desse modo, devido ao perfil de eventos adversos, é essencial cautela na identificação de pacientes que serão beneficiados por essas terapias (Recomendação D). Até o momento, apenas dois inibidores tirosina-quinases foram aprovados pelo FDA para o tratamento do CMT metastático rapidamente progressivo, o vandetanibe e o cabozantinibe, e apenas o vandetanibe foi aprovado no Brasil.

12. Como deve ser o manejo das metástases no CMT?

Metástases ósseas

A incidência de metástases ósseas no carcinoma da tireoide é de aproximadamente 5,0%, com tempo médio de sobrevida pós-metástase de $5,3 \pm 1,3$ anos, e os pacientes com hipercalcemia apresentam menor sobrevida (251) (B). O termo *ERE* (*eventos relacionados ao esqueleto*) é usado para quantificar a morbidade associada com metástases ósseas. As variáveis clínicas que compõem o ERE inclui a compressão da medula espinal, as fraturas patológicas, e a necessidade de radioterapia externa ou cirurgia para proporcionar alívio da dor ou controle da hipercalcemia associada ao tumor. Exames de imagem são fundamentais para determinar a localização e a extensão das lesões ósseas; CT esquelético ou ressonância magnética e FDG-PET/CT são os melhores métodos atualmente disponíveis (10,252) (B/D)

O manejo das metástases ósseas vai depender da localização e sintomatologia associada. Se a lesão for localizada e única, a ressecção cirúrgica melhora o prognóstico e a sobrevida, podendo inclusive ser resolvida (253) (D). A ocorrência de compressão da medula indica cirurgia de urgência e uso de corticoterapia sistêmica. As fraturas ativas ou iminentes em ossos de sustentação devem ser tratadas com cirurgia. A radioterapia é útil para metástases ósseas dolorosas ou quando houver contra-indicação cirúrgica ou ressecção incompleta (252, 253) (D).

O uso de bifosfonatos endovenosos está bem estabelecido no controle da dor em pacientes com metástases ósseas em outras neoplasias malignas sólidas ou hematológicas (254-256) (B). Recentemente, um es-

tudo demonstrou que o ácido zoledrônico foi efetivo em reduzir o desfecho combinado que incluiu complicações como fraturas ósseas, compressão da medula e hipercalcemia em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado e metástases ósseas (257) (B).

Metástases hepáticas

O fígado é mais frequente sítio de metástases do CMT. O emprego da ablação por radiofrequência das lesões hepáticas resulta em sobrevida média de 6 anos (258) (B). As lesões são geralmente múltiplas e disseminadas (259) (B). Tratamento deve ser considerado para as lesões metastáticas volumosas, progressivas ou associadas a diarreia e/ou dor. As opções incluem quimioembolização (taxas de estabilização/resposta parcial entre 40-60%) ou tratamento sistêmico com inibidores tirosina-quinases na doença progressiva (197,243) (C,D).

Metástases pulmonares e mediastinais

O envolvimento dos linfonodos mediastinais é frequente no CMT avançado e indica, na maioria dos casos, que a doença é incurável. Assim, quando tal envolvimento for estável e sem repercussão clínica, a conduta deve ser expectante e os pacientes devem ser monitorados por meio de exames de imagem e dosagens de CEA/calcitonina (188) (B).

Na presença de compressão de vias aéreas ou sangramento, deve-se considerar cirurgia, radioterapia ou ablação por radiofrequência para manejo das metástases pulmonares e/ou mediastinais (260) (D).

Metástases cerebrais

Pacientes com metástases cerebrais isoladas são candidatos à cirurgia para ressecção da lesão. Se não for possível o tratamento cirúrgico, considerar o uso de radioterapia (261-263) (B).

Recomendação 12

Os tratamentos disponíveis para os pacientes com metástases a distância no CMT (cirurgia, quimioterapia, e/ou radioterapia, inibidores tirosina-quinases) são paliativos e devem ser indicados em casos selecionados para controle da progressão da doença e/ou melhorar a qualidade de vida do portador de CMT.

13. Quando está indicado o tratamento com iodo radioativo e doses supressivas de levotiroxina em pacientes com CMT?

Diferentemente do câncer diferenciado da tireoide que tem origem nas células foliculares, o CMT é originário

das células C ou parafoliculares. Dessa forma, o tratamento com iodo radioativo e/ou terapia supressiva com levotiroxina não está indicado no manejo do CMT (73) (D). Estudos recentes não evidenciaram efeito do iodo radioativo no manejo pós-operatório de pacientes com CMT (264) (B).

Recomendação 13

O tratamento com iodo radioativo (Recomendação B) e/ou doses supressivas de levotiroxina (Recomendação D) não está indicado no tratamento do CMT.

SUMÁRIO DE RECOMENDAÇÕES

Em resumo, as principais recomendações a serem lembradas na avaliação diagnóstica, no tratamento e no seguimento do CMT são:

PARTE I: CMT – DIAGNÓSTICO

1. Deve-se suspeitar de CMT quando houver história familiar de CMT ou de mutação no *RET* ou associação com feocromocitoma, hiperparatireoidismo, líquen amiloide cutâneo, presença de hábito marfanoide ou neuromas de mucosa.
2. A sensibilidade da PAAF no diagnóstico citológico do CMT é baixa, porém a taxa de resultados falso-negativos é baixa. O diagnóstico diferencial pode ser aprimorado pela adição de outras técnicas como a dosagem de calcitonina no aspirado da PAAF.
3. Em decorrência de problemas de padronização dos valores de referência e da relação custo-efetividade duvidosa, não há indicação de dosar rotineiramente calcitonina na investigação do nódulo de tireoide.
4. Os valores de calcitonina no pré-operatório correlacionam-se com o tamanho e com a presença de metástases locais ou a distância. De acordo com os níveis de calcitonina, os pacientes com suspeita de CMT devem ser investigados para metástases locorregionais e a distância antes da cirurgia por meio de exames de imagem (*vide* fluxograma 1).
5. A ultrassonografia cervical está indicada a todos os pacientes com suspeita de CMT, pois é o exame mais sensível na detecção de metástases locais.

6. Nos pacientes com suspeita de metástases loco-regionais e/ou na presença de concentrações de calcitonina acima de 400 pg/mL, pesquisar metástases a distância antes da cirurgia.
 7. Mutações germinativas no proto-oncogene RET são causadoras do CMT hereditário. A avaliação molecular está indicada a todos os pacientes portadores de hiperplasia das células C, CMT (familiar ou aparentemente esporádico) e/ou NEM2, já que o diagnóstico molecular pode orientar as condutas diagnósticas e terapêuticas alterando o curso natural da doença, possibilitar o aconselhamento genético e auxiliar na definição do prognóstico da doença.
 8. Todos os familiares de primeiro grau dos pacientes com CMT e mutação germinativa do RET devem ser submetidos ao teste de rastreamento molecular.
 9. O conhecimento do tipo de mutação do RET presente acrescenta informações úteis sobre a apresentação clínica da NEM 2 e seu comportamento biológico.
 10. A presença de líquen amiloide cutâneo ou de doença de Hirschsprung leva à suspeita da forma hereditária do CMT e indica a avaliação molecular do RET.
 11. Dosagens de metanefrinas urinárias e/ou fracionadas plasmáticas devem ser solicitadas a partir dos 8 anos de idade em pacientes com NEM 2B ou NEM 2A com mutações nos códons 630 ou 634 e após os 20 anos de idade nos demais portadores de NEM 2A. A investigação para o hiperparatireoidismo deve ser realizada anualmente, por meio das dosagens de cálcio total e albumina, nos portadores de mutações do RET nos códons 630 e 634 e a partir dos 20 anos nos demais.
3. Nos pacientes com diagnóstico pós-operatório de CMT, está indicada a tireoidectomia total complementar com esvaziamento central profilático. Em casos selecionados, pode-se optar por observação criteriosa.
 4. Na ausência de hiperparatireoidismo pré-operatório, a preservação das glândulas paratireoides “*in situ*” é sempre desejável. Se removidas acidentalmente ou quando existe risco de desvascularização, elas devem ser transplantadas para o músculo esternocleidomastóideo. Na presença de hiperparatireoidismo, nos casos de NEM tipo 2A e nos casos previamente operados devido a CMT, há necessidade de localização pré-operatória da paratireoide acometida por métodos de imagem, para programação de paratireoidectomia subtotal ou total, com posterior implante glandular no antebraço.
 5. A abordagem cirúrgica do paciente assintomático que apresenta mutação no proto-oncogene RET deverá levar em conta a estratificação de risco, de acordo com o códon que apresenta mutação, a saber:
 - **Grupo D (NEM 2B):** tireoidectomia total no primeiro ano de vida e, se houver evidências de metástases linfonodais, nódulo tireoideo maior do que 5 mm ou concentrações séricas de calcitonina superiores a 40 pg/mL, também está indicado o esvaziamento do compartimento central cervical. Os indivíduos com mais de um ano de idade têm indicação de esvaziamento central “profilático” (eletivo).
 - **Grupo C:** tireoidectomia total antes dos 5 anos de idade.
 - **Grupos A e B:** tireoidectomia total após os 5 anos de idade, se não houver indícios de CMT (concentrações séricas de calcitonina e ultrasonografia cervical normais). Caso contrário, a cirurgia é indicada antes dos 5 anos de vida. Pacientes dos grupos A, B e C devem ser submetidos a esvaziamento do compartimento central na presença de evidências clínicas e/ou de imagem

PARTE II: CMT – TRATAMENTO CIRÚRGICO

1. O tratamento cirúrgico para os pacientes com CMT restrito à glândula é a tireoidectomia total com esvaziamento eletivo do compartimento central.
2. Na presença de doença locorregional, a tireoidectomia total é indicada associando-se o esvaziamento dos linfonodos do compartimento central. O esvaziamento linfonodal lateral é

de doença metastática, nódulos maiores ou iguais a 5 mm e calcitonemia superior a 40 pg/mL.

6. Pacientes com doença avançada localmente ou metástase a distância devem ser tratados com procedimentos cirúrgicos menos agressivos, visando manter controle local da doença preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides e evitando complicações hemorrágicas por invasão de estruturas vasculares.
7. O esvaziamento mediastinal superior eletivo é geralmente realizado na abordagem cirúrgica do CMT. A abordagem do mediastino inferior é indicada apenas como tratamento paliativo, em pacientes com alto risco de obstrução das vias aéreas ou sangramento.
8. No paciente com diagnóstico de feocromocitoma e CMT, este deve ser submetido à adrenalectomia antes da operação da tireoide.

PARTE III: CMT – SEGUIMENTO

1. As dosagens da calcitonina sérica e CEA devem ser solicitadas 2 a 3 meses após o tratamento cirúrgico. Em caso de normalização da calcitonina, repetir em 6 a 12 meses. Na presença de concentrações elevadas de calcitonina/CEA, sugerindo persistência ou recorrência da doença, prosseguir com a investigação para identificar a extensão da doença.
2. Os principais fatores prognósticos para sobrevida nos pacientes portadores de CMT são idade e estágio tumoral ao diagnóstico; o tempo de duplicação da calcitonina (calcitonin “*doubling time*”) e o tempo de duplicação do valor do CEA (CEA “*doubling time*”). Nos casos de CMT hereditário, o principal fator prognóstico para cura e sobrevida é a realização de tireoidectomia profilática nos indivíduos carreadores de mutações do gene *RET*.
3. Concentrações basais de calcitonina < 150 pg/mL estão associadas à presença de doença locorreional, e US cervical é o exame inicial na avaliação desses casos. As chances de detectar metástases a distância são maiores em pacientes com concentrações de calcitonina > 150 pg/mL. Nessas situações devem ser realizadas tomografia computadorizada de tórax, RNM de abdômen e cintilografia óssea, para investigar sítios de me-

tástases mediastinais ou pulmonares, hepáticas e ósseas, respectivamente.

4. Pacientes com nível sérico indetectável de calcitonina no pós-operatório devem continuar em acompanhamento com dosagens de calcitonina de 6 a 12 meses por prazo não definido em decorrência do risco de recidiva. A dosagem de calcitonina no lavado da punção por agulha fina pode auxiliar no diagnóstico de lesões suspeitas.
5. O teste de estímulo com pentagastrina/cálcio não está indicado no seguimento dos pacientes com calcitonina sérica basal indetectável.
6. A calcitonina sérica é o mais importante marcador no seguimento de pacientes com CMT. Elevações discretas (< 150 pg/mL) geralmente indicam doença locorreional. Elevações significativas (> 150 pg/mL) são sugestivas de doença metastática a distância. Os melhores métodos para a pesquisa de metástases são: US para a região cervical, TC para o tórax, a RNM para metástases hepáticas, e cintilografia óssea e/ou a RNM do esqueleto axial para metástases ósseas. Diante de doença residual ou recorrente local, deve ser considerada uma nova intervenção cirúrgica. Em pacientes com metástases a distância, a estratégia terapêutica deve ser individualizada levando-se em consideração o curso indolente do CMT e a morbidade associada às terapias disponíveis. Os melhores métodos de imagem para a pesquisa de metástases são a ultrassonografia para a região cervical, a tomografia computadorizada para o tórax, a ressonância magnética para pesquisa de metástases hepáticas, a cintilografia óssea e a ressonância magnética do esqueleto axial.
7. Pacientes com calcitonina sérica elevada e exames de imagem negativos devem ser avaliados em intervalos mínimos de 6 meses, com dosagens de calcitonina e CEA para determinação do tempo de duplicação desses marcadores.
8. Pacientes sintomáticos e/ou com progressão significativa da doença baseada na avaliação radiológica e/ou com DT de calcitonina ou CEA em menos de 6 meses devem ser considerados para tratamento sistêmico.
9. A doença metastática avançada no CMT pode ser acompanhada de alterações hormonais sistêmicas decorrentes do aumento da calcitonina e/ou da produção ectópica de hormônios espe-

- cíficos. O tratamento deve ser individualizado de acordo a sintomatologia clínica da disfunção.
10. A radioterapia deve ser considerada no controle da doença local, no tratamento paliativo das metástases ósseas associadas à dor ou com risco de fratura e no tratamento da hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes com envolvimento extenso do mediastino e/ou pulmões. A quimioterapia convencional tem efeito limitado e deve ser considerada apenas em casos selecionados (progressão significativa da massa tumoral).
 11. No momento, os tratamentos disponíveis para as metástases a distância no CMT (cirurgia, quimioterapia, e/ou radioterapia) são paliativos e devem ser indicados com a intenção de melhorar a qualidade de vida do portador de CMT.
 12. Os resultados obtidos até o momento indicam que os inibidores tirosina-quinases podem constituir importante alternativa terapêutica no controle da progressão do CMT localmente avançado ou metastático. No entanto, não temos dados disponíveis para o efeito dessas medicações sobre a sobrevida global dos pacientes.
 13. O tratamento com iodo radioativo e/ou doses supressivas de levotiroxinas não está indicado no tratamento do CMT.

Agradecimentos: gostaríamos de agradecer à Dra. Carmen Cabanelas Pazos de Moura, presidente do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, pelo apoio integral à realização deste projeto. Também somos gratos à Dra. Nathalia Carvalho de Andrada [Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina (AMB/CFM)], pela revisão da força da evidência e do nível da recomendação deste consenso.

Declaração: Debora R. Siqueira, Marco A. V. Kulcsar, Alfio J. Tincani, e Gláucia M. F. S. Mazeto não têm o que declarar. Ana Luíza Maia e Lea M. Z. Maciel atuaram como consultoras para a AstraZeneca e Bayer no período dos últimos dois anos.

REFERÊNCIAS

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
2. Punaes MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma: clinical and oncological features and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:137-46.
3. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149-64.
4. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet*. 1994;3:237-41.
5. Siqueira DR, Romitti M, da Rocha AP, Ceolin L, Meotti C, Estivalet A, et al. The RET polymorphic allele S836S is associated with early metastatic disease in patients with hereditary or sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:953-63.
6. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:919-22.
7. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2029-34.
8. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*. 1999;229:880-7.
9. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2070-5.
10. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4185-90.
11. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. *Thyroid*. 1998;8:517-23.
12. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107:2134-42.
13. Levels of Evidence and Grades of Recommendations – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acesso em: 1 Out, 2014.
14. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57:240-64.
15. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*. 1968;47:371-409.
16. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol*. 2000;22:351-8.
17. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busoneiro G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract*. 2013;19:920-7.
18. Bugalho MJ, Santos JR, 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.
19. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*. 2005;49:477-82.
20. Shah SS, Faquin WC, Izquierdo R, Khurana KK. FNA of misclassified primary malignant neoplasms of the thyroid: impact on clinical management. *Cytojournal*. 2009;6:1.
21. Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer*. 1998;84:295-302.
22. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2115-8.

23. Siqueira D, Rocha AP, Punaes MK, Maia AL. Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in washout fluid from fine needle aspiration of cervical lymph node. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:479-81.
24. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol.* 2014;80:135-40.
25. Takeichi N, Ito H, Okamoto H, Matsuyama T, Tahara E, Dohi K. The significance of immunohistochemically staining calcitonin and CEA in fine-needle aspiration biopsy materials from medullary carcinoma of the thyroid. *Jpn J Surg.* 1989;19:674-8.
26. Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, Liu G, Higashiyama T, Yokozawa T, et al. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma by RT-PCR using RNA extracted from leftover cells within a needle used for fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:951-5.
27. Nesland JM, Sobrinho-Simoes M, Johannessen JV. Scanning electron microscopy of the human thyroid gland and its disorders. *Scanning Microsc.* 1987;1:1797-810.
28. Chang TC, Lai SM, Wen CY, Hsiao YL, Huang SH. Three-dimensional cytomorphology in fine needle aspiration biopsy of medullary thyroid carcinoma. *Acta Cytol.* 2001;45:980-4.
29. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:450-5.
30. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:52-8.
31. Pina G, Dubois S, Murat A, Berger N, Niccoli P, Peix JL, et al. Groupe des Tumeurs Endocrines. Is basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin-stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:358-64.
32. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:905-13.
33. Mian C, Perrino M, Colombo C, Cavedon E, Pennelli G, Ferrero S, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1656-64.
34. Tashjian AH Jr, Howland BG, Melvin KE, Hill CS Jr. Immunoassay of human calcitonin. *N Engl J Med.* 1970;283:890-5.
35. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:515-9.
36. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, Singh RJ, Grebe SK. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem.* 2005; 51:208-10.
37. Rosario PW, Calsolari MR. Influence of chronic autoimmune thyroiditis and papillary thyroid cancer on serum calcitonin levels. *Thyroid.* 2013;23:671-4.
38. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:361-4.
39. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Punaes MK, Vieira JG, 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.
40. Hasselgren M, Hegedus L, Godballe C, Bonnema SJ. Benefit of measuring basal serum calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma in a Danish population with a high prevalence of thyroid nodules. *Head Neck.* 2010;32:612-8.
41. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:427-37.
42. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:163-8.
43. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:425-7.
44. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2173-80.
45. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:453-60.
46. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid.* 1999;9:579-82.
47. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid.* 2001;11:73-80.
48. Ahmed SR, Ball DW. Clinical review: Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1237-45.
49. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:941-53.
50. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1589-93.
51. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:826-9.
52. Said SI. Evidence for secretion of vasoactive intestinal peptide by tumours of pancreas, adrenal medulla, thyroid and lung: support for the unifying APUD concept. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5 Suppl:201S-4S.
53. Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Gould VE, Johannessen JV. Medullary carcinoma of the thyroid gland: an immunocytochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1985;8:25-41.
54. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:475-85.
55. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg.* 2007;142:289-93.
56. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2655-63.
57. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest.* 2002;25:39-43.

58. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid*. 2004;14:953-8.
59. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. [Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison with cytologic and histologic diagnosis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:105-13.
60. Saller B, Moeller L, Gorges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:403-7.
61. Gorman B, Charboneau JW, James EM, Reading CC, Wold LE, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution US. *Radiology*. 1987;162:147-50.
62. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134:946-54.
63. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121:487-91.
64. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg*. 2008;32:1552-8.
65. Moley JF, Brother MB, Wells SA, Spengler BA, Biedler JL, Brodeur GM. Low frequency of ras gene mutations in neuroblastomas, pheochromocytomas, and medullary thyroid cancers. *Cancer Res*. 1991;51:1596-9.
66. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88:1139-48.
67. Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R, Johansson H, Lundell G, Telenius-Berg M, et al. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. A nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. *Cancer*. 1989;63:1196-204.
68. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery*. 2003;134:890-9.
69. Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, Canani LH, Maia AL, Czepliewski M, et al. Degree of catecholamine hypersecretion is the most important determinant of intra-operative hemodynamic outcomes in pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:234-7.
70. Pereira MA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. [Pheochromocytoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:751-75.
71. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75.
72. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3999-4003.
73. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612.
74. Rodriguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, Rios A, Torregrosa NM, Tebar J, et al. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg*. 2008;32:2520-6.
75. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287:1427-34.
76. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4602-8.
77. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:553-8.
78. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2656-66.
79. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med*. 2005;257:60-8.
80. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:195-200.
81. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:871-7.
82. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2005;234:479-85.
83. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217:798-802.
84. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15:531-44.
85. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, Leclerc L, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'etude des Tumeurs à Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):487-91.
86. Ceolin L, Siqueira DR, Romitti M, Ferreira CV, Maia AL. Molecular basis of medullary thyroid carcinoma: the role of RET polymorphisms. *Int J Mol Sci*. 2012;13:221-39.
87. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1104-9.
88. Ponder BA. The phenotypes associated with RET mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cancer Res*. 1999;59:1736s-41s.
89. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 1994;331:828-35.
90. Vieira AE, Mello MP, Elias LL, Lau IF, Maciel LM, Moreira AC, et al. Molecular and biochemical screening for the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Horm Metab Res*. 2002;34:202-6.
91. Frilling A, Dralle H, Eng C, Raue F, Broelsch CE. Presymptomatic DNA screening in families with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1995;118:1099-103.

92. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, 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*. 1996;276:1575-9.
93. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery*. 2007;141:90-5.
94. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, Wloch J, Lisowska K, Krassowski J, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:1374-80.
95. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4725-9.
96. Romei C, Cosci B, Renzini G, Bottici V, Molinaro E, Agate L, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:241-7.
97. Maia AL, Puñales MK, Mazeto G, Caldas G, Ward LS, Kimura ET, et al. Carcinoma medular de tireoide: diagnóstico. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar* 2011. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_medular_de_tireoide-diagnostico.pdf. Acesso em: 1 Out, 2014.
98. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;1:216-31.
99. Miccoli P, Elisei R, Donatini G, Materazzi G, Berti P. Video-assisted central compartment lymphadenectomy in a patient with a positive RET oncogene: initial experience. *Surg Endosc*. 2007;21:120-3.
100. Punales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid*. 2008;18:1261-8.
101. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Progression of medullary thyroid cancer in RET carriers of ATA class A and C mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E286-92.
102. Punales MK, Graf H, Gross JL, Maia AL. RET codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2644-9.
103. Milos IN, Frank-Raue K, Wohlk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, et al. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:1035-41.
104. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:493-7.
105. Siqueira DR, Ceolin L, Ferreira CV, Romitti M, Maia SC, Zanini Maciel LM, et al. Role of ret genetic variants in MEN 2-associated pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:821-8.
106. 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.
107. 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;111:802-6.
108. Vaclavikova E, Kavalcova L, Skaba R, Dvorakova S, Macokova P, Rouskova B, et al. Hirschsprung's disease and medullary thyroid carcinoma: 15-year experience with molecular genetic screening of the RET proto-oncogene. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(2):123-8.
109. Romeo G, Ceccherini I, Celli J, Priolo M, Betsos N, Bonardi G, et al. Association of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung disease. *J Intern Med*. 1998;243:515-20.
110. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658-71.
111. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Peak incidence of pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2: need for age-adjusted biochemical screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E336-45.
112. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol*. 2012;2012:705036.
113. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg*. 1996;31:177-81.
114. Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A. *Surgery*. 2007;142:800-5.
115. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, Henry JF, Proye C, Bacourt F, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg*. 1996;20:808-12.
116. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, Cougard P, Proye C, Frilling A, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med*. 1995;238:369-73.
117. Magalhaes PK, Antonini SR, de Paula FJ, de Freitas LC, Maciel LM. Primary hyperparathyroidism as the first clinical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A in a 5-year-old child. *Thyroid*. 2011;21:547-50.
118. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? *Surgery*. 2006;139:28-32.
119. Tavares MR, Michaluart P Jr, Montenegro F, Arap S, Sodre M, Takeda F, et al. Skip metastases in medullary thyroid carcinoma: a single-center experience. *Surg Today*. 2008;38:499-504.
120. Lupone G, Antonino A, Rosato A, Zenone P, Iervolino EM, Grillo M, et al. Surgical strategy for the treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: our experience. *G Chir*. 2012;33:395-9.
121. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery*. 2001;130:1044-9.
122. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg*. 2007;31:1960-5.
123. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:20-6.
124. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch DM. 2003 AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. Springer Verlag, Chicago.
125. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:403-9.
126. Ito Y, Miyauchi A, Yabuta T, Fukushima M, Inoue H, Tomoda C, et al. Alternative surgical strategies and favorable outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma in Japan: experience of a single institution. *World J Surg*. 2009;33:58-66.

127. Machens A, Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1547-53.
128. van Heerden JA, Kent RB 3rd, Sizemore GW, Grant CS, ReMine WH. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. Surgical experience. *Arch Surg.* 1983;118:533-6.
129. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, Wells SA Jr, Lairmore TC. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery.* 1996;120:966-73.
130. 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.
131. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996;223:472-8.
132. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2766-72.
133. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013;42:557-77.
134. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, DeBenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353:1105-13.
135. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, Chen H. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg.* 2007;30:108-12.
136. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer.* 2000;88:1909-15.
137. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: Moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol.* 2013;49:695-701.
138. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today.* 1994;24:112-21.
139. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008;95:586-91.
140. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). 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.
141. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:648-55.
142. Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS Jr, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement. *Cancer.* 1979;43:825-37.
143. Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, Iacconi P, Miccoli P, Romei C, et al. Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers.* 1994;9:21-4.
144. Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr. Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery.* 1996;119:34-9.
145. Ismailov SI, Piulatova NR. Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:357-63.
146. Henriksen JH, Schifter S, Moller S, Bendtsen F. Increased circulating calcitonin in cirrhosis. Relation to severity of disease and calcitonin gene-related peptide. *Metabolism.* 2000;49:47-52.
147. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med.* 1981;304:269-78.
148. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E. Frequency and significance of cervicomediastinal lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma: results of a compartment-oriented microdissection method. *Henry Ford Hosp Med J.* 1992;40:264-7.
149. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Non-parallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1984;53:278-85.
150. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Molinaro E, Basolo F, Berti P, et al. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:1099-105.
151. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2001;11:637-45.
152. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczoek S, Skoczylas A, Gubała E, Chorąży A, et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid Res.* 2010;3:10.
153. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, 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. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:265-73.
154. Chow SM, Chan JK, Tiu SC, Choi KL, Tang DL, Law SC. Medullary thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J.* 2005;11:251-8.
155. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2875-81.
156. Peixoto Callejo I, Americo Brito J, Zagalo CM, Rosa Santos J. Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:435-43.
157. Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, Takai S, Matsuzuka F, Kuma K, et al. Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 1984;199:461-6.
158. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6077-84.
159. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:534-42.
160. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nysten E, Vittaz L, Lauret C, et al. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2003;13:819-22.
161. Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kranzlin M, Muller-Brand J, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer.* 2010;116:31-40.
162. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg.* 2007;246:815-21.
163. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:497-505.

164. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20:1341-9.
165. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:239-46.
166. Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:818-24.
167. Mirallie E, Vuillez JP, Bardet S, Frampas E, Dupas B, Ferrer L, et al. High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:779-88.
168. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, de Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ, et al. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med*. 2008;49:524-31.
169. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2002;43:66-71.
170. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1671-6.
171. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1604-9.
172. Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, Chiofalo MG, Caraco C, Mozzillo N, et al. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:225-31.
173. Gomez-Camarero P, Ortiz-de Tena A, Borrego-Dorado I, Vazquez-Albertino RJ, Navarro-Gonzalez E, Ruiz-Franco-Baux JV, et al. [Evaluation of efficacy and clinical impact of 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrent medullary thyroid cancer with increased calcitonin and negative imaging test]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31:261-6.
174. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:569-80.
175. Naswa N, Sharma P, Suman Kc S, Lata S, Kumar R, Malhotra A, et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2012 33:766-74.
176. Engelbach M, Gorges R, Forst T, Pftzner A, Dawood R, Heerdt S, et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1890-4.
177. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid*. 2000;10:919-22.
178. 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;188:39-41.
179. Randolph GW, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control*. 2000;7:253-61.
180. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery*. 1997;122:1124-30.
181. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2000;135:895-901.
182. Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1986;99:60-6.
183. Moley JF, DeBenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med*. 1998;243:521-6.
184. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2008;32:754-65.
185. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 1990;212:395-400.
186. Moley JF, Fialkowski EA. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2007;31:946-56.
187. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol*. 2006;94:737-47.
188. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer*. 2003;88:1537-42.
189. Hanna FW, Ardill JE, Johnston CF, Cunningham RT, Curry WJ, Russell CF, et al. Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol*. 1997;152:275-81.
190. Jenkins PJ, Satta MA, Simmgem M, Drake WM, Williamson C, Lowe DG, et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:747-51.
191. Rambaud JC, Jian R, Flourie B, Hautefeuille M, Salmeron M, Thuillier F, et al. Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. *Gut*. 1988;29:537-43.
192. Cox TM, Fagan EA, Hillyard CJ, Allison DJ, Chadwick VS. Role of calcitonin in diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. *Gut*. 1979;20:629-33.
193. Vainas I, Koussis C, Pazaitou-Panayiotou K, Drimonitis A, Chrisoulidou A, Iakovou I, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004;23:549-59.
194. Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F, Bottoni A, Luchin A, Vignali C, et al. Selective activation of somatostatin receptor subtypes differentially modulates secretion and viability in human medullary thyroid carcinoma primary cultures: potential clinical perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2218-24.
195. Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33:261-9.
196. Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff K, et al. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:986-93.
197. Fromiguet J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2496-9.
198. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty

- years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
199. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4565-8.
 200. Winqvist EW, Laskey J, Crump M, Khamsi F, Shepherd FA. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. *J Clin Oncol.* 1995;13:157-64.
 201. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, Papadia C, Lourenço DM Jr, Lin CS, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid.* 2014;24(6):1062-6.
 202. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:795-801.
 203. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer--local disease control in the modern era. *Head Neck.* 2008;30:883-8.
 204. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(3):254-62.
 205. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996;(6):305-10.
 206. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804.
 207. Masala S, Manenti G, Roselli M, Mammucari M, Bartolucci DA, Formica V, et al. Percutaneous combined therapy for painful sternal metastases: a radiofrequency thermal ablation (RFTA) and cementoplasty protocol. *Anticancer Res.* 2007;27:4259-62.
 208. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC).* *Br J Cancer.* 2000;83:715-8.
 209. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, Cheng E, Niedzwiecki D, Heelan R, et al. A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *Am J Clin Oncol.* 1988;11(4):490-5.
 210. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1998;15:83(2):372-8.
 211. De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:475-80.
 212. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC).* *Br J Cancer.* 1995;71:363-5.
 213. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:4368-80.
 214. Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1947-60.
 215. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, 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.
 216. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist.* 2000;5:3-10.
 217. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anti-cancer therapy. *Oncologist.* 2004;9:2-10.
 218. Ryan AJ, Wedge SR. ZD6474--a novel inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity. *Br J Cancer.* 2005;92:S6-13.
 219. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
 220. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002;62:7284-90.
 221. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res.* 2002;62:4645-55.
 222. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:134-41.
 223. Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, Moon YJ, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012;18(14):3722-30.
 224. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2664-71.
 225. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4239-48.
 226. Cooper MR, Yi SY, Alghamdi W, Shaheen DJ, Steinberg M. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):387-94.
 227. Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, Vecchio G, Fusco A, Ryan AJ, et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene.* 2004;23:6056-63.
 228. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639-46.
 229. Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2013;6:1-7.
 230. Polverino A, Coxon A, Starnes C, Diaz Z, DeMelfi T, Wang L, et al. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potently inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res.* 2006;66:8715-21.

231. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3794-801.
232. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099-109.
233. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2323-30.
234. Broutin S, Ameur N, Lacroix L, Robert T, Petit B, Oumata N, et al. Identification of soluble candidate biomarkers of therapeutic response to sunitinib in medullary thyroid carcinoma in preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2011;17:2044-54.
235. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007;25:884-96.
236. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5260-8.
237. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol.* 2004;165:35-52.
238. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4708-13.
239. de Groot JW, Plaza Menacho I, Schepers H, Drenth-Diephuis LJ, Osinga J, Plukker JT, et al. Cellular effects of imatinib on medullary thyroid cancer cells harboring multiple endocrine neoplasia Type 2A and 2B associated RET mutations. *Surgery.* 2006;139:806-14.
240. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:215-20.
241. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3466-9.
242. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Bezerra JE, Lourenço DM, Papiadia C, Lin CS, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH syndrome. *Thyroid.* 2014;24(6):1062-6.
243. Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, Maia AL. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. *Cancer Manag Res.* 2013;5:57-66.
244. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:767-72.
245. Scheffel RS, Dora JM, Siqueira DR, Burtet LM, Cerski MR, Maia AL. Toxic cardiomyopathy leading to fatal acute cardiac failure related to vandetanib: a case report with histopathological analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:K51-4.
246. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2660-6.
247. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:315-22.
248. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2012;30:3657-64.
249. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004;19:65-71.
250. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, et al. 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;24:1705-11.
251. Wu K, Hou SM, Huang TS, Yang RS. Thyroid carcinoma with bone metastases: a prognostic factor study. *Clin Med Oncol.* 2008;2:129-34.
252. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2433-9.
253. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88:1082-90.
254. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, 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.
255. Ding X, Fan Y, Ma F, Li Q, Wang J, Zhang P, et al. Prolonged administration of bisphosphonates is well-tolerated and effective for skeletal-related events in Chinese breast cancer patients with bone metastasis. *Breast.* 2012;21:544-9.
256. Beuselink B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer.* 2012;107:1665-71.
257. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011;21:31-5.
258. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, Siperstein A, Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery.* 2010;148(6):1288-93.
259. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery.* 2007;142(1):10-9.
260. Bezjak A. Palliative therapy for lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003;21:138-47.
261. Börcek P, Asa SL, Gentili F, Ezzat S, Kiehl TR. Brain metastasis from medullary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2010 Dec 29;2010.
262. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98:356-62.
263. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3637-42.
264. Finny P, Jacob JJ, Thomas N, Philip J, Rajarathnam S, Oommen R, et al. Medullary thyroid carcinoma: a 20-year experience from a centre in South India. *ANZ J Surg.* 2007;77:130-4.