

# **Carcinoma Medular de Tireóide: Aspectos Moleculares, Clínico-Oncológicos e Terapêuticos**

*revisão*

## RESUMO

O carcinoma medular de tireóide (CMT) pode ocorrer na forma esporádica ou familiar. O CMT hereditário é parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A e 2B, carcinoma medular de tireóide familiar (CMTF) ou outras formas. Mutações de linhagem germinativa do proto-oncogene *RET* causam a forma hereditária da neoplasia e os testes genéticos atualmente disponíveis formam a base para o manejo adequado da hereditariedade do tumor, visto que o diagnóstico precoce melhora significativamente o prognóstico no indivíduo afetado e nos portadores. Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado uma correlação entre mutações codon-específica do *RET* e os diferentes fenótipos da NEM 2A, que pode, em parte, ser explicada por diferenças na intensidade da indução da dimerização do receptor. No presente artigo, revisamos os avanços nos mecanismos moleculares, diagnóstico e tratamento, bem como relatamos a nossa experiência no manejo dessa forma rara de neoplasia tireoidiana. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:137-146)

Descritores: CMT; Proto-oncogene *RET*; MEN 2A; MEN 2B; CMTF

## ABSTRACT

**Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical and Oncological Features and Treatment.**

Medullary carcinoma of the thyroid (MTC) may be sporadic or may occur on a hereditary basis. Hereditary MTC can occur either alone – familial MTC (FMTC) – or as the thyroid manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) syndromes (MEN 2A and MEN 2B) or other forms. Germ-line mutations in *RET* cause MEN 2. Genetic testing, now available, forms the basis for MTC screening procedures. In the past few years, several genotype-phenotype correlations have focused on the relationship between specific mutations and different MEN 2 syndrome variants. Differences in dimerization induction intensities are a reasonable explanation for the phenotypes resulting from mutations of the different cysteines. Here we described the molecular mechanisms, diagnose and treatment as well as our experience on the management of this rare form of thyroid cancer. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:137-146)

Keywords: MTC; *RET* proto-oncogene; NEM 2A; NEM 2B; FMTC

**O** CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE (CMT) é uma neoplasia das células C ou parafoliculares da tireóide, correspondendo a 5–8% dos tumores malignos da glândula. O CMT apresenta-se como tumor esporádico (75-80%) ou na forma hereditária (20-25%) (1). Na forma familiar é um dos componentes de uma síndrome genética de herança autossômica dominante, apresentando-se isoladamente, na forma de carcinoma medular de tireóide familiar (CMTF) ou como um dos componentes das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A ou 2B ou outras formas hereditárias (2,3).

**Marcia K. Puñales  
Andreia P. Rocha  
Jorge Luiz Gross  
Ana Luiza Maia**

*Serviço de Endocrinologia,  
Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre, Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul,  
Porto Alegre, RS.*

*Recebido em 14/10/03  
Aceito em 21/10/03*

O proto-oncogene *RET* é o responsável pela forma hereditária da neoplasia (4). Os testes moleculares atualmente disponíveis formam a base para o manejo adequado da hereditariedade do tumor, pois o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento precoce melhoram significativamente o prognóstico no indivíduo afetado e nos carreadores assintomáticos (5).

O diagnóstico molecular do carcinoma medular de tireóide foi implementado no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 1997 e, desde então, o nosso serviço se tornou Centro de Referência para o *screening* genético desse carcinoma. No presente artigo, revisamos os avanços nos mecanismos moleculares, diagnóstico e tratamento, bem como relatamos a nossa experiência no manejo dessa forma rara de neoplasia tireoidiana.

#### Epidemiologia, Classificação e Apresentação Clínica

O CMT é responsável por 5 a 8% das neoplasias malignas da tireóide, sendo mais freqüente na forma esporádica (75-80%) do que na hereditária (20-25%) (1). Na forma hereditária, apresenta-se como um dos componentes das síndromes clínicas de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2), sub-classificada como NEM Tipo 2A, NEM 2B, CMTF e outras formas hereditárias (2,3) (tabela 1).

#### Carcinoma Medular Esporádico

Na forma esporádica, o CMT se apresenta como um tumor unifocal e unilateral, cujo diagnóstico ocorre na

quinta ou sexta décadas de vida (5). Clinicamente, o tumor se caracteriza como nódulo único ou massa tireoidiana associada à linfadenopatia cervical ou a outros sintomas locais. Raramente pode estar associado a diarreia, rubor ou doença metastática (1,5).

#### Carcinoma Medular Hereditário

O CMT hereditário manifesta-se clinicamente como um nódulo ou massa cervical e, freqüentemente, os pacientes já apresentam comprometimento em linfonodos cervicais ao diagnóstico. As metástases à distância e os sintomas paraneoplásicos são eventos mais tardios na doença (5,6). O CMT hereditário é usualmente precedido por hiperplasia celular e apresenta, com maior freqüência, uma distribuição multifocal e multicêntrica. O pico de incidência ocorre na terceira e quarta décadas de vida nas formas de NEM 2A e CMTF, e, mais precocemente, na NEM 2B, sendo diagnosticado na infância (2,3,6).

A síndrome genética NEM 2A se caracteriza por CMT (95%), feocromocitoma (30-50%) e hiperparatireoidismo (10-20%) (2,3). A doença adrenomedular é usualmente multicêntrica e bilateral, geralmente detectada após o aparecimento de CMT e com taxa de malignidade inferior a 10% (2,3,6,7). O hiperparatireoidismo ocorre em, aproximadamente, 10 a 20% dos indivíduos com NEM 2A, acometendo geralmente todas as glândulas paratireóides (2,3,6). 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

Tabela 1 - Classificação, incidência e mutações associadas ao Carcinoma Medular de Tireóide.

Fenótipo	Incidência	Mutações Germinativas no proto-oncogene RET (Exon/codon)	Apresentação Clínica
CMT esporádico	80%	11 / 634	CMT
NEM 2A			
2A(1)	4%		CMT, feocromocitoma e hiperparatireoidismo
2A(2)	4%		CMT e feocromocitoma
2A(3)	1%		CMT e hiperparatireoidismo
NEM 2B	3%	16 / 918	CMT, feocromocitoma e ganglioneuromas
CMTF	1%	10,13,14,15/ 609,611,618, 620; 768,790,791; 804, 883; 891.	CMT (pelo menos em 4 membros)
Outros	7%		CMT (em 2 ou 3 membros)

Adaptado (3)

adenomatosa se superpõe à hiperplasia (1,6). A síndrome NEM 2A foi subdivida em três subtipos fenotípicos, baseando-se na apresentação clínica (tabela 1): a) NEM 2A (1), que consiste nos indivíduos que apresentam os três componentes da síndrome (CMT, feocromocitoma e hiperparatireoidismo); b) NEM 2A (2), que inclui indivíduos que apresentam CMT e feocromocitoma, sem hiperparatireoidismo; c) NEM 2A (3), que está relacionado a indivíduos com CMT e hiperparatireoidismo, sem feocromocitoma (2,3). Outras associações raras da NEM 2A incluem a associação com uma lesão pruriginosa da região escapular caracterizada pela deposição de amilóide, conhecida como líquen amilóide cutâneo (CLA) e a doença de Hirschsprung (8-10).

A síndrome NEM 2B caracteriza-se por CMT (90%), feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%) e hábitos marfanóides (65%) (2,3). Essa síndrome caracteriza-se por um fenótipo único, que inclui ganglioneuromatose difusa da língua, lábios, olhos e do trato gastrointestinal (2,3,11). As fácies características são precocemente reconhecidas durante a infância (neuromas da mucosa) (2,3,11). O envolvimento gastrointestinal pode causar diarreia e constipação intermitente, dor abdominal, megacólon e, ocasionalmente, obstrução intestinal (2,3,11). Outro aspecto fenotípico da NEM 2B é o hábito marfanóide com dedos e extremidades longas, hiperextensão de articulações e anormalidades epifisárias (2,3,11).

O CMTF consiste na presença de CMT isolado em, pelo menos, quatro membros da mesma família, e as outras formas de CMT hereditário consistem no acometimento de dois ou três membros da mesma família com CMT, sem a presença de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo (2,3).

### Aspectos Bioquímicos

O CMT é um tumor cujas células C produzem uma variedade grande de substâncias, incluindo: calcitonina (CT), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), antígeno carcinoembrionário (CEA), amilóide, somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), prostaglandinas, serotonina e outras (12,13). A CT é o marcador mais importante, sendo utilizado na detecção, no manejo pós-cirúrgico dos indivíduos com CMT e na avaliação de indivíduos afetados ou com risco de apresentar a doença. Visto que alguns indivíduos apresentam níveis normais de CT, às vezes são necessários testes provocativos para avaliar a sua secreção (12,13). Os testes de estímulo podem ser realizados com a infusão de cálcio ou pentagastrina e, mais recentemente, com omepra-

zole (12-14). Esses testes apresentam algumas dificuldades de realização, bem como uma baixa especificidade e sensibilidade (falso-positivos e falso-negativos podem ser observados de 5 a 18% dos casos) (5,6,12). Além da CT, outras substâncias podem ser avaliadas nestes pacientes como o CEA e o CGRP plasmático.

### Aspectos Moleculares

#### Gene Envolvido e Mutações

Em 1970, iniciaram os primeiros estudos para identificação da mutação genética causadora do CMT (14-16). No entanto, somente em 1993 foi identificado o proto-oncogene *RET* como o gene causador da neoplasia (4). O proto-oncogene *RET* apresenta 21 exons e codifica um receptor tirosino-quinase expresso nas células derivadas da crista neural, incluindo tumores neuroendócrinos originados dessas células (17). A proteína RET é constituída por 3 domínios: um domínio extracelular que contém o peptídeo sinalizador com regiões *cadherin-like* e regiões ricas em citosinas; um domínio transmembrana e uma porção intracelular contendo dois domínios tirosino-quinase (TK1 e TK2) (figura 1) (18,19).

O ligante do RET, identificado em 1996, é um peptídeo da superfamília do TGF- (*transforming growth factor*) denominado *glial neurotrophic derived factor* (GDNF), atuando via receptores -GDNF (20). O GDNF-, acoplado ao seu receptor específico, liga-se à porção extracelular do RET, causando a dimerização do receptor com posterior autofosforilação dos resíduos tirosina-quinase, liberando fosfato, um substrato importante na cadeia do crescimento e diferenciação celular. Mutações no gene determinam uma ativação permanente do RET, desencadeando o processo neoplásico (21-23).

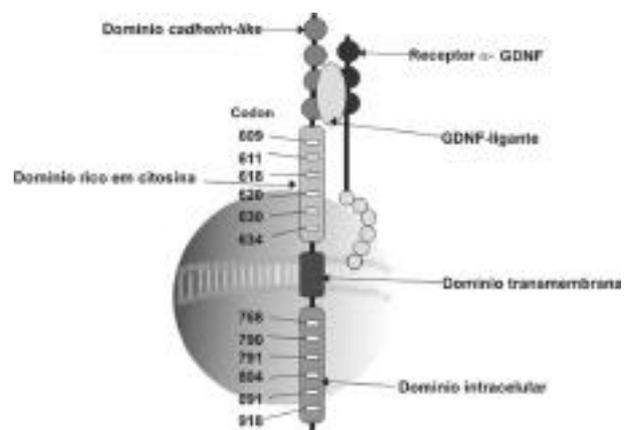


Figura 1. Representação esquemática da proteína RET e a localização das mutações mais frequentes.

Mutações do tipo *missense* originárias da linhagem germinativa celular são responsáveis pelo carcinoma medular de tireóide hereditário. Os exons mais comumente afetados são os exons 10, 11 e 16; no entanto, mutações nos exons 13, 14 e 15 também foram descritas (24-29) (tabela 1). As mutações mais freqüentemente encontradas no CMTF e NEM 2A ocorrem nos resíduos de cisteína do exon 10 (códon 609, 611, 618, 620) e do exon 11 (códon 634) (24-27). Nos pacientes com CMTF, as mutações estão distribuídas homoganeamente entre os códons 618, 620 e 634, ao contrário dos pacientes com NEM 2A, cuja mutação mais comum ocorre no códon 634 (24-27). Uma mutação específica no códon 918 (M918T), exon 16, está associada a 95% dos casos de NEM 2B (29). Recentemente foi identificada uma nova mutação no exon 8 (1597G T) correspondendo a uma substituição glicina cisteína no domínio extracelular do RET associado a CMTF (30).

#### Correlações Clínicas e Moleculares

Nos últimos anos, diferentes estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar possíveis correlações entre mutações específicas e as diferentes apresentações clínicas (2,3). Diferenças na intensidade da indução da dimerização do receptor constituem uma explicação razoável na determinação dos diferentes fenótipos resultantes de mutações nas diferentes cisteínas. De fato, em estudo multicêntrico de mutações no *RET* que avaliou 477 famílias com NEM 2, observou-se que mutações códon-específicas do *RET* se correlacionavam com os diferentes fenótipos da NEM 2 (2). Mutações no códon 634, por exemplo, foram associadas à presença de feocromocitoma e hiperparatireoidismo, sendo que o tipo de mutação que ocorre de modo mais freqüente na NEM 2A, C634R, não foi detectado em nenhum caso de CMTF. Mutações nos códons 768 e 804 foram identificadas unicamente em casos de CMTF e no códon 918 especificamente na NEM 2B (2). Nesse estudo, a síndrome de NEM 2A foi a mais freqüente e o CMTF foi diagnosticado somente em 10% dos casos. No entanto, em um estudo similar francês a prevalência de CMTF foi de aproximadamente 60% (31), sugerindo que freqüência de determinadas mutações pode variar de acordo com o *background* genético. A nossa casuística indica que a maioria das famílias brasileiras afetadas apresenta o fenótipo 2A (32).

Alguns autores têm sugerido uma classificação de risco de acordo com a localização das mutações, sendo que os códons 634 e 618 seriam considerados de elevado risco de transformação neoplásica, os códons 790, 620 e 611 de risco intermediário e os códons 804 e 768

de baixo risco de malignidade (6). Outros estudos, no entanto, têm chamado a atenção para a ampla variabilidade clínica e agressividade tumoral associadas a mutações no *RET* em códons classicamente descritos como de baixa atividade (ex. 804), indicando que mutações idênticas podem se comportar de modo diferente em um grupo com mesmo *background* genético (33,34). Em estudo recente realizado em nosso serviço, observamos que pacientes com mutações no códon 634, consideradas de alto risco, também apresentam uma grande heterogeneidade clínica da NEM 2A (32). Nesse estudo, também observamos que indivíduos com a mutação C634R apresentavam significativamente mais metástases à distância que indivíduos com o genótipo C634Y, sugerindo que trocas específicas de nucleotídeos nesse códon podem alterar a evolução natural da doença na NEM 2A. Visto que a disfunção do gene está presente desde o nascimento, ou seja, os indivíduos nascem com essa alteração genética, assumimos que a idade do indivíduo ao diagnóstico indicaria o período de exposição. A análise através de curvas de Kaplan-Meier quanto à presença de metástases locais e à distância ao diagnóstico, comparando a troca de aminoácido C634R e C634Y, demonstrou uma diferença significativa entre os 2 genótipos (figura 2) (32). No entanto, recentemente um estudo multicêntrico, avaliando apenas portadores de idade inferior a 20 anos, não encontrou diferenças na progressão da hiperplasia das células C para carcinoma medular entre as diferentes trocas de aminoácidos no códon 634 (3).

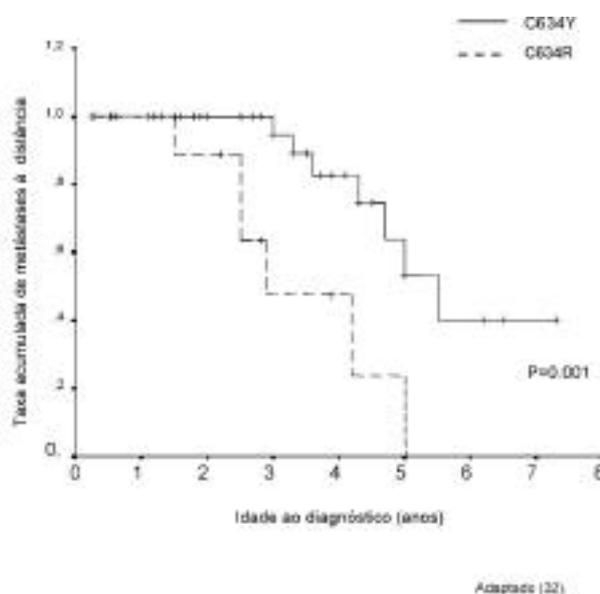


Figura 2. Proporção estimada de pacientes com mutações específicas no códon 634 e metástases à distância ao diagnóstico. O teste *log rank* foi utilizado para comparar as curvas ( $p=0,001$ ).

Um outro aspecto interessante descrito é o fenômeno denominado “antecipação” da doença, ou seja, o aparecimento do CMT em indivíduos cada vez mais jovens através das gerações, sugerindo a participação de outros eventos moleculares no início do processo neoplásico. De fato, embora as mutações no *RET* estejam diretamente implicadas no processo neoplásico na NEM 2, o motivo pelo qual apenas um pequeno grupo celular no órgão afetado adquire o potencial oncogênico ainda não foi elucidado (35). Outros mecanismos moleculares, como a trissomia do cromossoma 10 com duplicação do alelo mutante *RET* ou perda do alelo *wild-type*, têm sido sugeridos como co-responsáveis (36,37). Recentemente, rearranjos do *RET* através de translocações, inversões ou alterações genômicas extensas, com aumento na expressão do *RET* mutante, também foram associados ao processo neoplásico no CMT (38). Outros estudos sugerem a associação de determinados polimorfismos como G691S (exon 11) e S904S (TCC-TCG, exon 15), ao diagnóstico mais precoce do carcinoma hereditário (39).

#### Carcinoma Medular Esporádico

Os processos moleculares envolvidos na etiologia do carcinoma medular de tireóide esporádico permanecem pouco compreendidos. Cerca de 50% dos CMT esporádicos apresentam a mutação somática M918T (40-44). Esta mutação não parece ser uniforme entre as várias subpopulações de células dentro de um mesmo tumor ou das metástases, sugerindo que o CMT esporádico possa ter uma origem policlonal ou que as mutações do proto-oncogene *RET* não sejam eventos iniciais na tumorigênese do carcinoma (26,41). Polimorfismos (variações genômicas que ocorrem em mais de 1% da população) do *RET* foram identificados em pacientes com CMT esporádico e doença de Hirschsprung (38,45-47). Gimm e cols., investigando variações genéticas que levassem ao CMT esporádico, encontraram uma frequência significativamente maior do polimorfismo no códon 836 (S836S; AGC/AGT) nos pacientes com CMT esporádico com a mutação somática M918T comparada à população controle (45). Mais tarde, Ruiz e cols. confirmaram estes achados na população de origem espanhola com CMT, encontrando um risco 2 a 3 vezes maior da neoplasia quando a sequência variante S836S estava presente (46). Borrego e cols. observaram nos pacientes com doença de Hirschsprung uma frequência maior dos polimorfismos A45A e L769L comparada à população normal (47). Em adição, Wiench e cols. observaram que o polimorfismo L769L era mais frequente nos pacientes jovens (< 30 anos) com CMT esporádico do

que em pacientes mais idosos (36 vs. 15%, respectivamente), entretanto, a relevância dos resultados para esta população não foi determinada, visto que o estudo não avaliou a frequência em um grupo de indivíduos controle (38).

Apesar da série de estudos demonstrando a associação de tumores com mutações somáticas do proto-oncogene *RET*, a dúvida quanto à gênese tumoral permanece, já que a mutação ocorre em apenas uma parcela dos casos. Embora o CMT hereditário tenha os mecanismos moleculares bem definidos, o diagnóstico do câncer parece ocorrer em idades mais precoces a cada geração, sugerindo que fatores ambientais ou uma segunda alteração genética possam estar envolvidos com este processo.

#### Rastreamento

A aplicação do *screening* genético para o manejo adequado da hereditariedade do CMT possibilita o diagnóstico precoce e é de fundamental importância, já que determina a conduta terapêutica e o prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares. Além disso, apresenta baixo custo e não possui efeitos colaterais como os observados com os testes provocativos, como elevado índice de falso-positivo e falso-negativo.

Um estudo comparativo entre o *screening* clínico e a análise de DNA em famílias com NEM 2 concluiu que o diagnóstico molecular é superior na identificação dos indivíduos carreadores e em risco para o desenvolvimento da síndrome (13). O teste genético deve ser indicado em indivíduos afetados com a neoplasia, independente da idade ao diagnóstico. Em caso de identificação da mutação, os ascendentes e descendentes diretos desse indivíduo devem ser analisados. Os indivíduos *RET* negativos estão dispensados do acompanhamento médico, não sendo necessário realizar *screening* para feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo. Nos indivíduos testados positivamente para mutações no *RET*, estão indicadas a tireoidectomia total (vide abaixo) e a avaliação bioquímica para o feocromocitoma e hiperparatireoidismo.

No nosso Serviço, foram detectadas mutações em 28 indivíduos carreadores assintomáticos no total de 184 indivíduos analisados no período 1997-2003, sendo identificadas mutações em todos aqueles com diagnóstico clínico e histopatológico de CMT. A avaliação molecular é indicada também nos casos de CMT esporádico, no sentido de excluir doença familiar, já que, segundo alguns relatos, o CMT hereditário pode existir em contexto aparentemente esporádico. De fato, dos 17 probandos identificados no nosso Serviço,

3 (18%) foram encaminhados como portadores de carcinoma esporádico. Esses casos ilustram a necessidade do rastreamento molecular nos casos de CMT aparentemente esporádico, confirmando dados da literatura que demonstram que a análise genética pode identificar mutações em até 25% dos casos esporádicos.

### Aspectos Terapêuticos

*Cirurgia:* A cirurgia é o procedimento de escolha no tratamento das doenças relacionadas à NEM 2A. A possibilidade de cura do carcinoma medular de tireóide, única neoplasia maligna da síndrome, depende principalmente do estadiotumoral ao diagnóstico e da ressecção completa do tumor.

*Carcinoma Medular de Tireóide:* O tratamento primário recomendado é a tireoidectomia total com dissecação dos linfonodos cervicais, compartimento central (nível VI e VII) e cadeias cervicais bilaterais (níveis II, III, IV, V) (48,49). Os linfonodos, quando abordados de maneira metódica, elevam as taxas de cura bioquímica melhorando o prognóstico (50).

A recorrência da doença, ou seja, uma elevação nos níveis de calcitonina, é um problema freqüente no acompanhamento destes pacientes. O quadro clínico associado é o que melhor define a conduta nestes casos: (1) pacientes sintomáticos ou com doença cervical progressiva mas sem evidências de metástases à distância são candidatos a um novo procedimento cirúrgico; (2) pacientes com curso indolente da doença, tratamento cirúrgico inicial adequado e métodos de imagem negativos podem ser acompanhados de maneira conservadora (51).

Os familiares de pacientes com NEM 2 e portadores da mutação devem realizar tireoidectomia total com exploração da região cervical. No entanto, a linfadenectomia do compartimento central não é consenso. O procedimento deve ser indicado o mais precocemente possível na NEM 2B, sendo recomendado antes dos 6 meses de vida (52). Nos indivíduos com NEM 2A, a indicação da tireoidectomia depende do tipo de mutação (códon/nucleotídeo). Os indivíduos portadores de mutações nos códons 634 e 618, consideradas mais agressivas e diagnosticadas mais precocemente, devem ser tireoidectomizados entre 5-7 anos. Para mutações de risco intermediário (códons 611, 620 e 790), o procedimento é indicado antes dos 14 anos, enquanto para as de baixo risco (códons 768 e 804), antes dos 20 anos de idade (6,53-55). Para o tratamento profilático, consideramos também o tipo de troca de nucleotídeo ocorrido no códon 634, já que determinadas substituições de aminoácidos podem determinar uma alteração no curso da doença (32).

*Feocromocitoma:* A adrenalectomia bilateral é o procedimento mais recomendado, porém, existem algumas divergências quanto à conduta cirúrgica mais adequada em pacientes com feocromocitoma associado à NEM tipo 2 (52,56,57). Alguns autores preconizam a adrenalectomia bilateral devido ao elevado número de recorrências (5). No entanto, a adrenalectomia unilateral diminui a necessidade e o tempo de reposição de corticosteróides. Uma nova abordagem terapêutica é a ressecção da medula com preservação do córtex adrenal, com resultados promissores (58).

*Hiperparatireoidismo:* No hiperparatireoidismo associado à NEM 2A, geralmente ocorre um acometimento difuso das paratireóides (5). Não existe consenso quanto à melhor técnica cirúrgica nestes casos. Os procedimentos freqüentemente empregados são a paratireoidectomia total com autotransplante, a paratireoidectomia subtotal preservando uma parte bem vascularizada de uma das glândulas *in situ* ou a ressecção de uma única paratireóide (59).

### Outros Tratamentos

#### *Quimioterapia*

A quimioterapia apresenta resultados limitados no tratamento do carcinoma medular de tireóide. Os estudos descritos na literatura, séries de casos, mostram que os agentes quimioterápicos não alteram a sobrevida destes pacientes (60). Os melhores resultados são descritos em termos de estabilização de doença, geralmente durante períodos curtos, ou de resposta parcial, com taxas em torno de 15 a 30% (61-63). Desse modo, a quimioterapia tem sido recomendada, com restrições, a poucos pacientes com doença metastática rapidamente progressiva. Uma variedade de drogas já foi utilizada nos protocolos de tratamento, incluindo doxorrubicina, cisplatina, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, paclitaxel, 5-fluorouracil e dacarbazina (61-63).

#### *Radioterapia*

A resposta ao tratamento com radioterapia externa também é considerada insatisfatória nos pacientes com carcinoma medular de tireóide. Alguns indivíduos com tumores inoperáveis, especialmente aqueles com metástases ósseas, podem se beneficiar com o tratamento radioterápico (64). Recentemente, Brierley e cols., avaliando pacientes de alto risco (doença residual microscópica, envolvimento de linfonodos ou invasão extra-glandular), observaram uma menor freqüência de recidiva local entre os tratados quando comparados com os não tratados com radioterapia no pós-operatório (65). Possíveis complicações da radioterapia

externa sobre a região cervical incluem fibrose cervical, traqueíte actínica, disfagia crônica e paraplegia (5).

#### *Radiofármacos*

O emprego de  $^{131}\text{I}$  MIBG e  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotídeo no tratamento do carcinoma medular de tireóide tem demonstrado efeitos limitados (59,66). A radioimunoterapia é uma nova modalidade terapêutica, na qual anticorpos monoclonais anti-antígeno carcinoembrionário são utilizados para o tratamento do CMT (66,67). Em um estudo de fase I, delineado para avaliar toxicidade de doses escalonadas da droga, doze pacientes receberam  $^{131}\text{I}$  anti-CEA Mab, sendo a remissão parcial observada apenas em 1 e estabilização da doença em 10 pacientes (67).

#### *Modificadores de Resposta Biológica*

O octreotídeo e o  $\alpha$ -interferon são utilizados em pacientes com doença metastática avançada com o objetivo de reduzir os níveis de calcitonina e melhorar os sintomas relacionados aos níveis elevados do hormônio, tais como o rubor e a diarreia. Não foram observadas alterações no tamanho tumoral com o uso destas drogas (59).

#### *Terapia Gênica*

Ainda em fase experimental com modelos animais, a terapia gênica abre uma perspectiva promissora para o tratamento do CMT (68). Distintas abordagens têm sido utilizadas: introdução de genes supressores tumorais; transferência de genes que determinam a ativação de drogas para formas tóxicas (genes suicidas); transferência de genes que aumentam a resposta imunológica contra o câncer (imunização gênica) e terapias combinadas (68-70).

#### **Seguimento**

As dosagens séricas de calcitonina e antígeno carcinoembrionário devem ser obtidas em torno de 2 meses após a tireoidectomia, devido à meia-vida longa destes marcadores na circulação sanguínea (50). Os níveis normais de calcitonina são excelentes indicadores de uma ressecção curativa, enquanto que níveis elevados desse marcador indicam a necessidade do rastreamento de metástases (6,12).

A ultrassonografia/tomografia computadorizada está indicada quando existir suspeita de recidiva cervical. Disseminação local e metástases à distância podem ser avaliadas por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Cintilografia é recomendada na investigação de metástases ósseas. Uma variedade de radioisótopos também é empregada, in-

cluindo  $^{131}\text{I}$ -MIBG,  $^{111}\text{In}$ -octreotídeo,  $^{99}\text{Tc}$ -DMSA,  $^{131}\text{I}$  anti-CEA e anti-calcitonina (50,60). No entanto, nenhum dos exames de imagem tem demonstrado sensibilidade na localização da doença oculta.

As técnicas diagnósticas mais invasivas parecem apresentar melhores resultados. Dosagens de calcitonina obtidas através de cateterização seletiva são úteis para orientar a remoção do tecido tumoral oculto (60). As micro-metástases hepáticas têm sido demonstradas pela laparoscopia em muitos pacientes que apresentam tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética normais (48,60).

Os pacientes com NEM 2A devem ser investigados periodicamente para doença adrenomedular e hiperparatireoidismo. Em nosso serviço, estes pacientes além da dosagem de calcitonina e antígeno carcinoembrionário semestral, são avaliados para o hiperparatireoidismo através das determinações séricas do cálcio e PTH anualmente. Determinações das metanefrinas/catecolaminas urinárias, assim como tomografia computadorizada de tórax, abdome e região cervical são realizadas anualmente. O rastreamento com metaiodobenzilguanidina é indicado para pacientes com níveis elevados de calcitonina e cuja doença não foi localizada pelos exames radiológicos.

#### **AGRADECIMENTOS**

Suporte Financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Ponder BA. The phenotypes associated with *RET* mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Cancer Res* 1999;59:1736-42.
2. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *JAMA* 1996;276:1575-9.
3. Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJM, et al. International *RET* mutation consortium. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of international *RET* mutation consortium. *J Intern Med* 1995;238:343-6.
4. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutation of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a. *Nature* 1993;363:458.

5. Heshmati HM, Gharib H, Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997;103:60-9.
6. 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.
7. Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases. *Clin Endocrinol* 1993;38:531-5.
8. Gagel R, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler B, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2 associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989;111:802-6.
9. Nunziata V, Giannattasio R, Di Giovanni G, D'Armiente 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.
10. Eng C, Flier JS, Underhill LH. The *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1996;335:943-51.
11. Eng C, Smith D, Healy CS, Mulligan L, Clayton D, Kwok JBJ, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* 1994;3:237-41.
12. Lips CJM, Höppener JWM, Thijssen JHH. Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem* 2001;38:168-79.
13. Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener JWM, Geerdink RA, Blijham G, Van Venn JS, 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.
14. Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature* 1987;328:528-30.
15. Mole SE, Mulligan LM, Healey CS. Localization of the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A to 480kb region in chromosome band 10q112. *Hum Mol Genet* 1987;2:247-51.
16. Mathew CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Lion GI, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987;328:527-8.
17. Takahashi M, Cooper GM. Cloning and expression of the *RET* proto-oncogene encoding a tyrosine-kinase with two potential transmembrane domain. *Oncogene* 1988;3:571-6.
18. Kwok J, Gardner E, Warner JP, Bruce AJ, Mulligan LM. Structural analysis of the human *RET* proto-oncogene using exon trapping. *Oncogene* 1993;8:2575-82.
19. Jing S, Wen D, Yu Y. GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-alpha, a novel receptor for GDNF. *Cell* 1996;85:1113-6.
20. Durbec P, Gutierrez MCV, Kikenny C. GDNF signaling through the RET receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996;381:789-92.
21. Santoro M, Mellillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanism of *RET* activation in human cancer. *Ann NY Acad Science* 2002;117-21.
22. Santoro M, Carlomagno F, Mellillo RM, Billaud M, Vecchio G, Fusco A. Molecular mechanisms of RET activation in human neoplasia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:811-9.
23. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. Activation of *RET* as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN 2A and MEN 2B. *Science* 1995;267:381-3.
24. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Tushima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and CMTC. *Human Mol Genet* 1993;2:851-6.
25. Quadro L, Panariello L, Salvatore D, Carlomagno F, Del Frete M, Nunziata V, et al. Frequent *RET* protooncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:590-4.
26. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the *RET* proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2167-70.
27. Hofstra RMW, Fattoruso O, Quadro L, Wu Y, Libroia A, Verga U, et al. A novel point mutation in the intracellular domain of *RET* proto-oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4176-8.
28. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, Frilling A, Dania PL, Mulligan LM. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3902-4.
29. Eng C, Smith D, Healy CS, Mulligan L, Clayton D, Kwok JBJ, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* 1994;3:237-41.
30. Silva AMA, Maciel RM, Silva MRD, Toledo SRC, Carvalho MB, Cerutti JM. A novel germ-line point mutation in *RET* exon 8 (gly<sup>533</sup>cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4862-6.
31. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Frank S, Chabrier G, Baldet L, et al. The French calcitonin tumors study group (GETC). Familial medullary thyroid carcinoma with non-cysteine *RET* mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746-53.
32. Puñales 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.
33. Feldman GL, Edmonds MW, Ainsworth PJ, Schuffenecker I, Lenoir GM, Saxe AW, et al. Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a *RET*V804M (GTG→EATG) mutation. *Surgery* 2000;128:93-8.

34. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, Van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, et al; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;16:1517-25.
35. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, Arturi F, Bardet S, Caillou B, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with *RET* mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1674-80.
36. Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, Pack SD, Lichtenauer, Mannan P, et al. Duplication of the mutant *RET* allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000;60:6223-6.
37. Huang SC, Torres-Cruz J, Pack SD, Koch CA, Vortmeyer AO, Mannan P, et al. Amplification and overexpression of mutant *RET* in multiple endocrine neoplasia type 2-associated medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:459-63.
38. 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 Clinical Oncology* 2001;19:1374-80.
39. Robledo M, Gil L, Pollán M, Cebrián A, Ruiz S, Azañedo M, et al. Polymorphisms G691S/S904S of *RET* as genetic modifiers of men 2A. *Cancer Res* 2003;63:1814-7.
40. Eng C. *RET* proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncology* 1999;17:380-93.
41. Eng C, Thomas G, Neuberger DS, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, et al. Mutation of the *RET* proto-oncogene is correlated with *RET* immunostaining of cells in sporadic medullary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4210-3.
42. Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, et al. Somatic mutations of the *RET* proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1619-22.
43. Komminoth P, Roth J, Mulletta-Feurer S, Saremaslani P, Seelentag WK, Heitz PU. *RET* proto-oncogene point mutations in sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2041-6.
44. Hofstra RMW, Stelwagen T, Stulp RP, Jong D, Hulsbeek M, Kamsteeg E, et al. Extensive mutation scanning of *RET* in sporadic medullary thyroid carcinoma and *RET* and *VHL* in sporadic pheochromocytoma reveals involvement of these genes in only a minority of cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2881-4.
45. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the *RET* proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2167-70.
46. Gimm O, Neuberger DS, Marsh DJ, Dahia PLM, Hoang-Vu C, Raue F, et al. Over-representation of a germline *RET* sequence variant in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma and somatic *RET* codon 918 mutation. *Oncogene* 1999;18:1369-73.
47. Ruiz A, Antinolo G, Fernandez RM, Eng C, Marcos I, Borrego S. Germline sequence variant S836S in the *RET* proto-oncogene is associated with low level predisposition to sporadic medullary thyroid carcinoma in the Spanish population. *Clin Endocrinol* 2001;55:399-402.
48. Borrego S, Saez ME, Ruiz A, Gimm O, Lopez-Alonso M, Antinolo G, et al. Specific polymorphisms in the *RET* proto-oncogene are over-represented in patients with Hirschsprung disease and may represent *loci* modifying phenotypic expression. *J Med Genet* 1999;36:771-4.
49. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2003;253:616-26.
50. 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.
51. Randolph GW, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control* 2000;7:253-60.
52. Moley JF, Denedetti MK, Dilley WG, Tissel LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 1998;243:521-6.
53. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bielezikian JP, Paolo BP, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
54. Cote GJ, Gagel R. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1566-8.
55. Sanso GE, Domene HM, Rudaz MCG, Pusiol E, Mondino AK, Roque M, et al. Very early detection of *RET* proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children. *Cancer* 2002;94:323-30.
56. Hansen HS, Topping H, Godballe C, Jäger AC, Nielsen FC. Is thyroidectomy necessary in *RET* mutation carriers of familial medullary thyroid carcinoma syndrome? *Cancer* 2000;89:863-7.
57. Modigliani E, Vassen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, et al, & Euromen Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *J Intern Med* 1995;238:363-7.
58. Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
59. Porpiglia F, Destefanis P, Bovio S, Allasino B, Orlandi F, et al. Cortical-sparing laparoscopic adrenalectomy in a patient with multiple endocrine neoplasia type IIA. *Horm Res* 2002;57:197-9.
60. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, Cougard P, Proye C, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Internal Med* 1995;238:369-73.
61. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma update. *Endocrine-Related Cancer* 2001;8:135-47.
62. De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991;14:475-80.

63. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE, Group d' Etude des Tumeurs á Calcitonine (GETC). Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 1995;71:363-5.
64. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, De Bustros A, Baylin SB, Macguire III WP. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with combination cyclophosphamide and dacarbazine. *Cancer* 1994;73:432-6.
65. Reinhardt M, Guttenberger R, Slanina J, Frommhold H, Moser E. Indications for percutaneous radiotherapy in carcinoma of the thyroid gland. Freiburg consensus. *Radiologie* 1995;35:535-9.
66. Brierly J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analysis of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305-10.
67. Olmos RAV, Hoefnagel CA, Bais E, Boot H, Tall B, Kraker J, et al. Avances terapéuticos de medicina nuclear en oncología. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:547-57.
68. Jeweid ME, Hajjar G, Stein R, Sharkey RM, Herskovic T, et al. Inicial experience with high-dose radioimmunotherapy of metastatic medullary thyroid cancer using 131I-MN-14 F(Ab)2 anti-carcinoembryonic AHS. *J Nucl Med* 2000;41:93-103.
69. Barzon L, Bonaguro R, Palù G, Boscaro M. New perspectives for gene therapy in endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2000;143:447-66.
70. Schmutzler C, Koehrlé J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2000;143:15-24.
71. Drosten M, Putzer BM. Gene therapeutic approaches for medullary thyroid carcinoma treatment. *J Mol Med* 2003;81:411-9.

**Endereço para correspondência:**

Ana Luiza Maia  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
90035-003 Porto Alegre, RS  
Fax: (51) 3332-5188  
e.mail: almaia@vortex.ufrgs.br