



CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE HEREDITÁRIO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO | ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA 2013/2014

JOÃO PEDRO ROCHA DA SILVA
6º ANO PROFISSIONALIZANTE

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. VITOR MANUEL CORREIA VALENTE
ASSISTENTE HOSPITALAR DE CIRURGIA GERAL NO CHP

Porto, 2014

CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE HEREDITÁRIO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO | ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA 2013/2014

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Nome: João Pedro Rocha da Silva

Categoria: Aluno 6º ano

Nº de aluno: 200806569

Contacto: joaoprslva@gmail.com

Orientador: Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Categoria: Professor associado (assistente hospitalar graduado sénior)

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Porto, 2014

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Vítor Manuel Correia Valente, pela disponibilidade, orientação e generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho, expresso o meu sincero agradecimento.

Aos meus pais, Fernando Maia Vieira da Silva e Célia Maria Maia Rocha da Silva, por sempre me terem apoiado ao longo do curso e por toda a ajuda na revisão final do trabalho.

À minha irmã, Joana Rocha da Silva, pela sua preocupação, paciência, apoio, mas sobretudo por ter “vivido comigo esta grande viagem”.

Resumo

Introdução: O carcinoma medular da tiroide é uma neoplasia neuroendócrina derivada das células parafoliculares da tiroide. A sua forma hereditária corresponde a 20-30% dos casos, sendo provocada por uma mutação germinativa no proto-oncogene RET, que é herdada de modo autossômico dominante. Pode ocorrer isolado, sendo neste caso designado por carcinoma medular da tiroide familiar, ou associado a outras neoplasias endócrinas, como parte da síndrome da neoplasia endócrina múltipla 2.

Objetivos: Elaborar uma revisão bibliográfica com a informação atual e mais relevante sobre carcinoma medular da tiroide, focalizando-se na fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapêutica.

Métodos: Pesquisa de artigos científicos nos *sites* de publicação científica das bases *MEDLINE-PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate*. Dos resultados obtidos foram selecionados e estudados os artigos com relevância para o tema. Foram também utilizados livros da especialidade, *guidelines* e consensos.

Resultados: Através da correlação genótipo-fenótipo é possível prever a idade em que os afetados apresentarão a doença, o que permite a realização de cirurgia profilática. Todos os portadores de mutação no RET, assintomáticos ou sintomáticos, devem ser avaliados e submetidos a cirurgia, sendo o tratamento primário a tiroidectomia total com ou sem dissecação do compartimento central e lateral. Medições dos níveis de calcitonina e antigénio carcinoembrionário são utilizados como fatores de prognóstico e marcadores tumorais. A cirurgia é o tratamento primário para a doença avançada sendo que recentemente foram identificados alvos moleculares que poderão ser utilizados no seu tratamento .

Conclusão: A obtenção de um diagnóstico e tratamento precoce é fundamental, pois é uma patologia letal em fases avançadas, sendo que a resposta às terapêuticas convencionais é baixa.

Palavras-chave: carcinoma medular tiroide, neoplasia endócrina múltipla 2, calcitonina, diagnóstico, tratamento

Abstract

Introduction: Medullary thyroid carcinoma is a neuroendocrine tumor derived from parafollicular cells of the thyroid. Its hereditary form corresponds to 20-30% of cases, caused by a germline mutation in the RET proto-oncogene, which is inherited in an autosomal dominant manner. It may occur isolated, in which case is designated by familial medullary thyroid carcinoma, or associated with other endocrine neoplasms, as part of the multiple endocrine neoplasia type 2.

Objectives: Prepare a literature review with the most relevant and current information about medullary thyroid carcinoma, focusing on the pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach.

Methods: Research for scientific papers in scientific publication sites of MEDLINE-PubMed, Science Direct, Research Gate. The results obtained were selected and studied from the articles relevant to the topic. Specialty books, guidelines and consensus were also used.

Results: Using genotype-phenotype correlation is possible to predict the age when the patients present the disease, which allows for prophylactic surgery. All RET mutation carriers, asymptomatic or symptomatic, must be evaluated and submitted to surgery, being total thyroidectomy with or without dissection of the central and lateral compartments, the primary treatment. Measurement of the calcitonin and carcinoembryonic antigen levels are used as tumor markers and prognostic factors. Surgery is the primary treatment for advanced disease and recently, molecular targets that could be used in their treatment were identified.

Conclusion: Obtaining an early diagnosis and treatment is essential, as is a lethal disease in advanced stages, and the response to conventional therapies is low.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia type 2, calcitonin, diagnosis, treatment

Abreviaturas

ATA – *American thyroid association*

BAAF – Biopsia aspirativa com agulha fina

CEA – Antígeno carcinoembrionário

CGRP – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CMT – Carcinoma medular da tiroide

CMTF – Carcinoma medular da tiroide familiar

CTN – Calcitonina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EGFR - Recetor do fator de crescimento epidermal

FEO – Feocromocitoma

HPT – Hiperparatiroidismo primário

NEM – Neoplasia endócrina múltipla

RM – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

TKI – Inibidor da tirosina-cinase

TT – Tiroidectomia total

VEGFR - Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

Índice

Introdução.....	8
Anatomia e fisiologia da tiroide	9
Síndromes Clínicas.....	10
1 – NEM 2A.....	10
2 – NEM 2B.....	10
3 – CMTF.....	11
Patologia e oncogénese molecular.....	12
1 – Bioquímica.....	12
2 – Patologia	13
3 – Patogénese molecular.....	14
Diagnóstico.....	16
1 – Apresentação Clínica	16
2 – Histologia, Imunohistoquímica.....	16
3 – Exames bioquímicos	17
4 – Testes genéticos	18
5 – Outros exames.....	20
Tratamento.....	21
1 – Preventivo/Profilático	21
2 – Doença primária clinicamente evidente.....	22
3 – Complicações cirúrgicas	23
4 – Vigilância e cuidados no pós-operatório.....	24
5 – Doença persistente ou recorrente	25
3.1 – Tratamento cirúrgico	25
3.2 – Tratamento não cirúrgico	26
Prognóstico e história natural da doença	30
Conclusões.....	31
Referências bibliográficas	32
Anexo A.....	38
Anexo B.....	39
Anexo C.....	40
Anexo D.....	41

Introdução

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é uma neoplasia neuroendócrina derivada das células parafoliculares da tireoide. Ocorre de modo esporádico ou hereditário sendo a sua frequência entre os carcinomas da tireoide variável, entre 3-10 %, consoante a literatura. (1-5) Apesar da baixa prevalência pode representar até cerca de 13,4% da mortalidade por carcinomas da tireoide. (6, 7) Ao contrário dos outros carcinomas da tireoide, não apresenta diferença na distribuição entre géneros. (3, 8, 9) Pode afetar todas as faixas etárias apresentando picos de incidência na quarta e sexta década, na forma esporádica, e na segunda e terceira, para a forma hereditária. (7)

A maioria dos CMT são esporádicos, sendo a forma hereditária responsável por sensivelmente 20-30% (10), o que representa uma das proporções mais altas dentro dos carcinomas hereditários. (11) O CMT hereditário é uma patologia provocada por uma mutação germinativa no proto-oncogene RET, herdada de modo autossómico dominante, com penetrância próxima dos 100%. (1) Pode ocorrer isolado, sendo designado por carcinoma medular da tireoide familiar (CMTF), ou associado a outras neoplasias endócrinas, como parte da síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2.

Apesar da forma hereditária ser rara, a obtenção de um diagnóstico precoce é fundamental. Isto porque é uma patologia letal se não for tratada pronta e adequadamente, visto que a quimioterapia e a radioterapia são ineficazes. (12) No passado, o diagnóstico precoce não era possível antes da doença se tornar sintomática ou clinicamente evidente, mas nessa altura já se encontra geralmente num estágio avançado e incurável. Com o desenvolvimento das novas técnicas de biologia molecular foi possível a perceção dos mecanismos de carcinogénese e assim o diagnóstico em pacientes assintomáticos. Foi identificada uma forte correlação genótipo-fenótipo o que permite determinar a idade em que os afetados apresentarão a doença, através da identificação do codão afetado pela mutação. Tal deu origem a uma mudança na abordagem da terapêutica com a introdução de cirurgia profilática. (13) Através da oncogénese molecular também foram identificados alvos moleculares que poderão ser utilizados no tratamento da doença avançada.

Anatomia e fisiologia da tireoide

A tireoide encontra-se na zona anterior cervical, ao nível das vértebras C5-T1, profundamente aos músculos esternotiroideu e esterno-hioideu. É composta por dois lobos que se situam anterolateralmente em relação à laringe e à traqueia e unidos por um istmo situado à frente do segundo e terceiro anéis traqueais. Uma fina cápsula fibrosa recobre toda a tireoide, estando fixa à cartilagem cricoide e aos anéis traqueais superiores através de tecido conjuntivo denso.

A glândula é altamente vascularizada sendo suprida pelas artérias tiroideias superior e inferior. A drenagem venosa efetua-se através do plexo venoso tiroideu, composto pelas veias tiroideias superiores, médias e inferiores. A drenagem linfática segue para os gânglios linfáticos pré-laríngeos, pré-traqueais e paratraqueais que drenam para os gânglios linfáticos cervicais profundos superiores e inferiores. Alguns poderão drenar para os gânglios linfáticos barquiocefálicos ou para o ducto torácico. Para a abordagem cirúrgica da tireoide é importante conhecer a divisão linfática em sete níveis. (Anexo A - Tabela 1) Os nervos da glândula são derivados dos gânglios simpáticos cervicais superiores, médios e inferiores, chegando à tireoide através dos plexos cardíaco e periarteriais tiroideus superior e inferior. No entanto estas fibras são vasomotoras, sendo a secreção endócrina controlada pela hipófise. (14)

As hormonas produzidas pela tireoide são a tiroxina/tetraiodotironina e a triiodotironina. Estas apresentam funções no controlo do metabolismo interno do organismo, sendo também essenciais para o crescimento físico e o desenvolvimento mental. São produzidas nos folículos tiroideus através do estímulo da hormona hipofisária tirotropina, cuja libertação depende, por sua vez, do fator hipotalâmico libertador de tirotropina. As células parafoliculares produzem calcitonina, hormona com atividade biológica, não essencial, no metabolismo do cálcio. (15)

Síndromes Clínicas

Como foi referido, o CMT divide-se na forma esporádica e na hereditária. A forma hereditária apresenta três subtipos: NEM 2A, 2B e CMTF. Estes vão diferir em relação à sua incidência, genética, penetrância, associação com outras patologias, agressividade e prognóstico. (16)

1 – NEM 2A

A NEM 2A também designada *Síndrome de Sipple*, é uma síndrome clínica que se caracteriza por apresentar CMT, feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo primário (HPT). É a forma mais comum de NEM representando cerca de 55% dos casos. (17, 18) Nesta síndrome o risco de desenvolver CMT é de aproximadamente 100%, sendo na maioria multifocal, bilateral e localizado no terço superior da tireoide. O CMT raramente apresenta sintomas antes dos dez anos de idade, o pico da incidência ocorre nos adultos jovens, com uma prevalência de 25% aos 13 anos, e 70% aos 70 anos. (1, 10) Os FEO podem ocorrer em até 50% dos casos, sendo na maioria benignos, localizados nas glândulas suprarrenais e bilaterais. Poderão surgir também noutras localizações a nível retroperitoneal. (19) O HPT surge em até 30% dos pacientes, habitualmente após a terceira década de vida. (1) Outras patologias associadas a esta síndrome são a *Síndrome de Hirschsprung* e a amiloidose cutânea na forma de líquen. Na *Síndrome de Hirschsprung* verifica-se ausência de gânglios autonómicos no intestino terminal, o que resulta em dilatação do cólon, obstipação e obstrução nos recém-nascidos. A amiloidose cutânea na forma de líquen apresenta-se como um *rash* prurítico entre as omoplatas. (20)

2 – NEM 2B

A NEM 2B é a forma de NEM 2 mais rara, representando cerca de 5-10% dos casos. (17) Apresenta características clínicas bastante similares à NEM 2A, com presença de CMT e FEO. No entanto, o CMT surge mais precocemente, podendo estar presente à nascença, e é mais agressivo, muitas vezes, com desenvolvimento de metástases na infância. (1, 13) Outra diferença é a baixa prevalência (19, 21) ou mesmo ausência de HPT (10). Estes pacientes, na maioria das vezes, não apresentam história familiar de

doença e em mais de 50% dos casos a síndrome deve-se a uma mutação germinativa de novo no RET. (17, 18, 22)

Outras características associadas a esta síndrome são neuromas da mucosa (que ocorrem na porção distal da língua, lábios, trato gastrointestinal e até urinário), *habitus* marfanóide (extremidades finas, ligamentos hiperlaxos, relação entre parte superior e inferior do corpo alterada), espessamento do nervo da córnea, atraso na puberdade e alterações ósseas (*pectus excavatum* e deslizamento da epífise femoral). (1, 10, 23) Pensa-se que estas alterações ósseas se deverão a uma expressão aumentada de condromodulina que estará reduzida nesta síndrome. (24) Assim, durante o primeiro ano de vida, apesar das características desta síndrome poderem estar ausentes, podem alertar alterações, como ausência de lágrimas e obstipação. (16, 25)

3 – CMTF

O CMTF é um subtipo cuja classificação varia consoante a literatura. Alguns autores consideram-no uma síndrome singular em que os pacientes apresentam exclusivamente CMT. (10, 23, 26) Outros consideram que o CMTF é uma variante de NEM 2A em que os pacientes têm uma forte predisposição para desenvolver CMT, com uma incidência bastante baixa das outras manifestações clínicas. Assim, a sua separação poderá ser complicada e o diagnóstico só considerado se existir determinado número (que varia consoante a literatura) de familiares de várias idades com CMT isolado. No entanto, a história familiar é muitas vezes inadequada para o diagnóstico e frequentemente, os exames genéticos e bioquímicos incluem nesta categoria pacientes que se julgavam apresentar CMT esporádico. (17, 18)

Neste subtipo o CMT ocorre em idade tardia e apresenta um prognóstico favorável relativamente às outras síndromes. (10)

Patologia e oncogénese molecular

1 – Bioquímica

O CMT surge a partir das células parafoliculares C da tireoide. Estas células secretam vários compostos como calcitonina (CTN), peptídeo relacionado com a CTN, antigéneo carcinoembrionário (CEA), somatostatina, corticotropina, peptídeo intestinal vasoativo, prostaglandinas, serotonina, histamina, melanina e outros. (6, 10, 27) O mais importante é a CTN, sendo que os seus níveis plasmáticos relacionam-se com a massa celular do CMT, estando sempre elevados em tumores palpáveis. (6, 18, 28)

A CTN é um peptídeo codificado por um gene localizado no braço curto do cromossoma 11, que também codifica um segundo peptídeo designado peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). No CMT, ambos são produzidos em grande quantidade. (10) No entanto, os níveis aumentados de CGRP relacionam-se mais com grandes tumores ou metástases. (27) Apesar dos níveis de CTN variarem, se forem constantemente elevados, indicam alterações nas células C. Estas podem variar desde hiperplasia de células C a CMT macroscópico. (6) É necessário ter em atenção que as concentrações basais de CTN podem-se encontrar elevadas em pacientes com outras patologias como insuficiência renal severa, patologias autoimunes da tireoide, hipercalcémia e hipergastrinemia crónicas, e em 15% dos pacientes com tumores neuroendócrinos do pâncreas ou trato respiratório. Também se pode verificar que aquando alterações mínimas das células C ocorram valores normais da CTN basal mas que estarão elevados após teste provocatório. (10) A CTN é atualmente utilizada principalmente como marcador tumoral na vigilância pós-cirúrgica pois níveis aumentados são indicadores de persistência ou recorrência. (6, 18)

O CEA é produzido pelas células C neoplásicas. No entanto, não existe correlação entre as concentrações séricas de CEA e CTN. Os valores de CEA são normais em pacientes com CMT pré-clínico não aumentando após estimulação com pentagastrina. Tal como a CTN, medições deste marcador são importantes no seguimento, pois altas concentrações ou aumentos bruscos desta são indicadores de progressão da doença. (10)

Também a corticotropina poderá ser usada como marcador tumoral. (6)

2 – Patologia

Macroscopicamente, o CMT é um tumor firme e sólido de coloração branco acinzentada ou avermelhada, não capsulado mas com boa separação ou mínima invasão. As formas hereditárias são bilaterais e multicêntricas, ao contrário das esporádicas que são habitualmente unifocais, encontrando-se normalmente ao nível da metade superior do lobo tiroideu (6, 7, 10, 29) Alterações patológicas das células C são encontradas em mais de 90% na variante hereditária, ao contrário da esporádica em que este achado não é tão comum. (6)

A nível histológico é definido como um tumor maligno apresentando diferenciação de células C. (9) Habitualmente, verifica-se a ocorrência de células neoplásicas multinucleadas redondas, poligonais ou em fuso, muitas vezes multinucleadas, separadas por estroma fibroso que lhes dá uma aparência de “ninhos”. (6, 10) Foram no entanto já identificados outros tipos de células como glandulares, escamosas, oncocíticas, papilares, gigantes, claras, células tipo plasma, tipo paraganglioma, tipo angiosarcoma, pequenas células e células produtoras de melanina. (21, 30) Os núcleos das células são uniformes sendo rara a ocorrência de figuras mitóticas e o citoplasma é eosinofílico a anfófilico com uma aparência granular fina e margens bem definidas. O rácio núcleo-citoplasma é baixo. A presença de estroma amilóide, que é uma característica distinta deste carcinoma e se pensa derivar da degeneração da CTN, não é identificada em todos os casos (33-80%). (10, 31-33) A hiperplasia das células C está presente em praticamente todos os casos hereditários. É definida pela presença de mais de 6 células C por folículo ou mais de 50 células por campo (100X) em adultos mas, na população pediátrica a definição ainda não está bem estabelecida. Encontra-se próxima da zona tumoral ou até em zonas afastadas sendo considerada como um precursor para a transformação maligna. (6, 7, 9, 22) No entanto, esta ideia tem sido debatida com alguns autores a defender que será uma forma de carcinoma pré-invasivo com progressivo aumento de proliferação celular. (30) Foram definidos e caracterizados uma série de estádios histológicos que incluem hiperplasia, hiperplasia nodular, carcinoma microscópico e por fim carcinoma macroscópico. (19) Porém, é preciso ter em conta que esta característica pode ser encontrada em glândulas normais, neoplasias não tiroideias, outras patologias não neoplásicas, e que a progressão de hiperplasia para carcinoma pode demorar anos. (19, 27)

3 – Patogénese molecular

A oncogénese de todos os CMT hereditários e de alguns esporádicos tem como base uma mutação no proto-oncogene RET que produz um ganho de função. (17) Este é um gene composto por 21 exões que foi mapeado na região pericentromérica do cromossoma 10 (*locus* 10q11.2). (4, 6, 10)

O proto-oncogene RET codifica a proteína RET que é expressada em derivados da crista branquial (incluindo células C e medula adrenal), dos arcos branquiais (incluindo glândulas paratiroides) e do sistema urogenital. Fisiologicamente, o RET promove a migração das células da crista neural e o desenvolvimento do trato gastrointestinal e genitourinário. (6) Devido ao RET ser um proto-oncogene, basta uma mutação ativadora num único alelo para provocar transformação oncogénica. (6, 13, 29)

A proteína RET é constituída por três domínios: extracelular, transmembranar e intracelular. O domínio extracelular inclui quatro repetições do tipo caderina, um sítio de ligação para cálcio e uma região rica em cisteína que realiza a transdução de sinais extracelular de proliferação, diferenciação, migração, sobrevivência e apoptose celular. (6, 8) Neste domínio ocorrem mutações *missense* que representam cerca de 90% de todas as mutações presentes na NEM 2. (4) O domínio intracelular engloba dois subdomínios de tirosina-quinase (TK1 e TK2), que contêm resíduos de tirosina envolvidos nas vias de sinalização intracelulares. O gene RET está sujeito a *splicing* alternativo na região 3' dando origem a 3 isoformas da proteína, com 9 (RET 9), 43 (RET 43) e 51 (RET 51) aminoácidos na cauda carboxi-terminal, sendo a primeira e a última as principais. (8, 22)

São conhecidos quatro ligandos para o RET: fator neurotrófico derivado das células gliais, nerturina, artemina, persepina. A ativação do RET por estes ligandos é mediada através da ligação específica a um dos quatro diferentes co-recetores glicosilfosfatidilinositol (GFR α 1-4). (4, 6) A interação dos ligandos com o seu co-recetor irá: formar um complexo que promove a dimerização dos monómeros do recetor RET; fosforilar os resíduos internos do domínio intracelular; iniciar uma longa cascata de sinalização. (4, 20) No entanto, na presença de mutações germinativas que ativam a porção extracelular, ocorre dimerização independente da ação do ligante, favorecendo o aparecimento de fenótipos neoplásicos. Também mutações na porção intracelular levam

a fenótipos neoplásicos através da promoção de alteração na afinidade entre o substrato e o sítio catalítico da proteína. (4, 26)

O RET utiliza várias vias de sinalização: através da via RAS/MEK/ERK promove a progressão no ciclo celular; através da via P13K/AKT/NF- κ B aumenta a motilidade celular, sobrevivência e progressão no ciclo celular. A sua ativação também estimula o p38, MAPK, JAK/STAT e a proteína-quinase C. (34)

Foram documentadas associações claras entre mutações específicas do RET (genótipo) e a idade de aparecimento, agressividade e presença ou ausência de outras neoplasias endócrinas (fenótipo). Esta correlação genótipo-fenótipo representa a base para a decisão clínica nos pacientes com NEM 2. (17) (Anexo B - Tabela 2)

Diagnóstico

1 – Apresentação Clínica

A forma mais comum de apresentação dos pacientes com CMT é uma massa cervical indolor palpável. (7) Estas tendem a encontrar-se entre o terço médio e superior da zona posterior da tireoide, devido às células C, geralmente, se encontrarem nesta zona, e são normalmente bilaterais e multicêntricas nas formas hereditárias, ao contrário das esporádicas. (2, 11, 30) Sintomas como rubor, diarreia e perda de peso estão presentes quando se verificam níveis elevados de CTN no plasma. (2, 6, 31) Na presença de FEO podem verificar-se queixas de cefaleias e suores. Aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem dificuldade respiratória, rouquidão, tosse, disfagia ou outros sintomas relacionados com tumores localmente avançados. (6) Assim, devido à baixa prevalência de sintomas característicos, o diagnóstico através da anamnese é bastante complicado. (35) A todos os afetados com CMT deve ser realizado levantamento da história familiar, com especial atenção para patologias da tireoide e paratiroides, tumores adrenais, hipertensão, *Síndrome de Hirschsprung* e formas de morte súbita inexplicadas. (11)

Ao exame físico, a massa cervical deve ser avaliada quanto ao seu tamanho e quanto à sua relação com as estruturas adjacentes devido à possibilidade de extensão do tumor através da cápsula posterior ou para a parede traqueal, veia jugular ou nervo laríngeo recorrente. (6) O envolvimento deste último pode ser verificado através de exame direto antes de intervenção cirúrgica, podendo revelar paralisia das cordas vocais. (11) Os gânglios linfáticos cervicais devem ser examinados cuidadosamente sendo a invasão primeiramente para o compartimento cervical central (níveis VI e VII), seguida dos compartimentos laterais (níveis II a V). (6) Dez a 15% dos pacientes apresentam inicialmente metástases à distância, sendo as estruturas normalmente envolvidas o mediastino, pulmão, fígado e estruturas ósseas. (6, 31, 33) Sinais característicos da NEM 2B, tais como neuromas na língua e lábios, também deverão ser procurados. (11)

2 – Histologia, Imunohistoquímica

Em pacientes com um nódulo tiroideu ou massa cervical palpável, a avaliação inicial começa com realização de biopsia aspirativa por agulha fina (BAAF) ou por *open biopsy* para avaliação citológica. (1, 6) Esta vai ter em conta as seguintes características:

padrão de células dispersas ou grupos pouco coesos de células plasmacitóides, epitelióides ou em fuso; dois ou mais núcleos excentricamente localizados; padrão de cromatina neuroendócrina; presença de estroma amilóide. (35) No entanto, a análise citológica através de BAAF pode não ser exata devido a certas características celulares, como por exemplo, o arranjo folicular que pode levar a confusão com este tipo de neoplasias. (35) Vários estudos apontam para uma sensibilidade desta técnica entre 85-99% sendo que a sua repetição apenas eleva ligeiramente a sua sensibilidade. (35) Assim, quando se suspeita de malignidade de uma lesão mas não se verifica a presença das características citológicas acima enumeradas, podem ser usados exames de imunohistoquímica para detetar a presença ou ausência de marcadores neuroendócrinos como a CTN, CEA e a tiroglobulina para aumentar a sensibilidade do diagnóstico. (6, 35, 36) Poderão ser usados outros testes como a deteção de níveis elevados de CTN no líquido de lavagem da BAAF e técnicas de microscopia eletrónica do aspirado da BAAF para procurar grânulos de secreção de células tumorais. (35, 36)

As formas hereditárias de CTM são indistinguíveis histologicamente das formas esporádicas. No entanto, as hereditárias são habitualmente bilaterais e multicêntricas e revelam presença de hiperplasia de células C. (30)

O diagnóstico diferencial histopatológico deve incluir entidades como o paraganglioma da tireoide, adenoma trabecular hialinizante, carcinomas e adenomas foliculares, metástases de carcinomas neuroendócrinos de outros órgãos, entre outros. No entanto, a aparência das células tumorais, a presença de septos fibrovasculares delicados, focos típicos de CMT, a ausência de necrose extensa e a positividade na imunohistoquímica para CTN, CEA e CGRP ajudam neste diagnóstico. (30)

3 – Exames bioquímicos

Quando se suspeita de CMT a medição da CTN sérica pode confirmar o diagnóstico, sendo que até 1993 este era o único método utilizado. (37) No entanto, o seu uso como marcador tumoral não está livre de falsos positivos e negativos tendo sido efetuadas tireoidectomias totais em pacientes que não apresentavam CMT e demonstrado em estudos que apenas 10-40% dos pacientes com níveis altos de CTN associados a nódulo tireoideu tinham de facto CTM. Estes resultados poderão dever-se a erros de metodologia, presença de anticorpos anti-CTN endógenos, ou até exposição crónica ao tabaco. (37, 38)

No caso do CMT hereditário, atualmente, o *gold-standard* para o diagnóstico é a análise de mutações germinativas no proto-oncogene RET, sendo a medição do nível pré-operatório de CTN basal ou estimulada (através de pentagastrina ou cálcio) utilizada para estudar a progressão tumoral e os resultados pós-cirúrgicos. (1, 35, 37) Os resultados destes exames não devem portanto ser utilizados para definir o *timing* de realização da cirurgia profilática em pacientes portadores da variante hereditária. (13) Como foi referido, os níveis de CTN podem estar ligeiramente elevados em alguns indivíduos saudáveis e em certas patologias, mas a maioria dos pacientes com uma elevação > 100 pg/mL terá provavelmente hiperplasia de células C ou CMT. (35) De lembrar também que o grau de elevação da CTN apresenta uma ótima relação com a massa tumoral. Assim, metástases nos gânglios linfáticos correlacionam-se com valores de CTN acima de 10-40 pg/mL (o valor normal de CTN é < 10 pg/mL) e metástases à distância para valores acima de 150 pg/mL e muitas vezes > 1000 pg/mL. (2)

Outro marcador importante é o CEA que se encontra elevado em mais de metade dos pacientes. Assim, níveis séricos > 100 ng/mL (valor normal < 2,5 ng/mL) estão associados a doença extensa, envolvimento linfático, metástases à distância, e para valores > 30 ng/mL tem sido demonstrada incapacidade de obter cirurgia curativa. (2)

Devido às outras patologias dentro das síndromes clínicas de NEM 2, os pacientes devem ser testados para FEO e HPT através de testes para as metanefrinas séricas/urinárias, ácido vanilmandélico, catecolaminas livres, cálcio sérico e níveis da hormona da paratiroide. É particularmente importante a deteção de FEO pois a abordagem deste deve ser anterior à do CMT. (2, 39)

4 – Testes genéticos

O rastreio genético para mutações no proto-oncogene RET é o método menos invasivo e com maior índice de custo-eficácia para detetar portadores do gene assintomáticos e familiares em risco de NEM 2. (29) É essencial na abordagem do CMT tanto a nível do diagnóstico como no prognóstico pois de acordo com a localização da mutação existem diferentes categorias de risco com diferentes tipos de opções terapêuticas. (1)

Quando comparado com os testes bioquímicos apresenta diversas vantagens: se realizado de forma correta, apresenta uma taxa maior de verdadeiros positivos e menor

de falsos negativos; possibilita o diagnóstico atempado de NEM 2, antes que se desenvolvam quaisquer alterações neoplásicas, o que permitirá a realização de terapêuticas profiláticas; requer apenas um teste sanguíneo para análise de ácido desoxirribonucleico (DNA). (13, 22, 40)

Todos os pacientes diagnosticados com CMT ou hiperplasia de células C devem ser submetidos a teste genético, pois alguns casos inicialmente classificados como CMT esporádico apresentam mutações no RET, devendo ser reclassificados na variante hereditária. (1, 10, 38, 41)

Quando é detetada uma mutação todos os familiares em primeiro grau do paciente deverão ser testados para essa mesma mutação. (1, 41) Os pacientes com história familiar de NEM 2 ou CMTF também deverão ser testados. Em pacientes com NEM 2B tal deverá acontecer logo após o nascimento pois normalmente já apresentam CMT e quanto mais cedo se realizar intervenção terapêutica maior serão as hipóteses de cura. No caso de NEM 2A e CMTF é realizado habitualmente antes dos 5, 6 anos para permitir o planejamento de tireoidectomia profilática. (1, 31, 40)

Inicialmente, devem ser testados os exões considerados específicos da NEM 2 (8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16), e se forem negativos, será testada toda a restante região codificante do RET. (1, 41) Se após estas análises não forem encontradas mutações, o risco de CMT hereditário é de aproximadamente 0,18%. (31)

Também deverão realizar testes genéticos todos os pacientes com menos de 30 anos que apresentem FEO e eventualmente com HPT. (41) No entanto, no caso de FEO extra-adrenal e HPT isolado, a presença de mutação no RET é muito pouco provável. (9) Nos pacientes que apresentem *Síndrome de Hirschsprung* deverá ser testado o exão 10. (1)

Se um familiar apresentar critérios para NEM 2 ou CMTF, mas apresentar um teste genético negativo, todos os seus familiares em risco deverão ser periodicamente rastreados para CMT incluindo ecografias seriadas, medições de CTN e avaliação para HPT e FEO. Estes rastreios deverão ter a periodicidade de 1-3 anos até aos 50 anos de idade ou até 20 anos após a idade mais tardia de diagnóstico na família. (1)

De salientar que é necessário aconselhamento genético para os pacientes e seus familiares antes de serem realizados quaisquer testes genéticos, para explicar todas as implicações de um teste positivo ou negativo, de maneira a obter consentimento informado. (20)

5 – Outros exames

A ecografia cervical é outro dos exames que deve ser realizado em todos os pacientes com diagnóstico de CMT pois é um exame rápido, fácil e não invasivo. Normalmente, revela um nódulo hipoeecogénico sólido, com microcalcificações, e deve caracterizar o tumor primário quanto ao tamanho, localização e extensão extratiroideia. Devem ser registados todos os outros nódulos e a eventual multifocalidade tumoral, tal como a presença de linfadenopatias nos compartimentos central e laterais. (2, 7, 32) Outra das finalidades da ecografia é auxiliar na realização da BAAF. (7)

Também está recomendado o estudo do tórax, mediastino e abdómen, através de estudos contrastados com tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) e estudos com radionuclídeos, para avaliação de possíveis metástases na altura do diagnóstico inicial de CMT, especialmente se tiverem sido detetadas metástases nos gânglios linfáticos ou a CTN sérica for superior a 400 pg/mL. (2, 11, 29, 32) As metástases pulmonares e mediastínicas são melhor detetadas pela TC, as hepáticas pela RM e as ósseas pela RM ou cintilografia óssea. (11)

Pacientes com rouquidão, cirurgia prévia da tireoide ou qualquer outra suspeita de lesão do nervo laríngeo recorrente devem ser avaliados através de laringoscopia direta para documentação de qualquer lesão pré-operatória das cordas vocais. (2)

Tratamento

1 – Preventivo/Profilático

A todos os pacientes que apresentem uma mutação no proto-oncogene RET deve ser oferecida cirurgia profilática da tireoide antes do desenvolvimento do CMT. (1, 2, 10, 29) A maioria dos portadores destas mutações irá desenvolver CMT e eventualmente metástases nos gânglios linfáticos ou à distância se não for realizada tiroidectomia total (TT) profilática, e os que já apresentam CMT na altura da cirurgia têm maior taxa de recorrência. (2)

A altura ideal em que a cirurgia deve ser realizada tem em conta o risco de transformação maligna *versus* o risco de morbilidade cirúrgica, sendo utilizada a correlação genótipo-fenótipo. As *guidelines* da *American Thyroid Association* (ATA) têm em conta esta correlação dividindo o risco em alto (D), médio (B ou C) e baixo (A). Assim, portadores de mutações na categoria D devem ser submetidos a TT no primeiro ano de vida; portadores de mutações da categoria C devem realizar TT antes dos 5 anos de idade; para os portadores de mutações da categoria A e B a TT pode ser adiada até depois dos 5 anos com vigilância anual através de ecografia cervical e medições dos níveis de CTN, e se estes apresentarem achados anormais será realizada a cirurgia (Anexo B - Tabela 2). No entanto, para esta última categoria, a decisão depende da experiência pessoal do cirurgião devendo cada caso ser tratado de forma individualizada. (1, 6, 10, 40, 42, 43)

A aceitação da tiroidectomia profilática tem sido facilitada pelo facto de provocar morbilidade e sequelas funcionais mínimas e estar disponível terapia de substituição hormonal eficaz. Estudos indicam que, quando realizada por cirurgiões experientes, só cerca de 1% dos pacientes apresentam complicações, aumentando este valor se for realizada dissecação do compartimento central. (2, 6, 28) É aliás a extensão da cirurgia, um dos assuntos que tem sido debatido nos últimos tempos. É consensual que deve ser realizada no mínimo uma TT, havendo dúvida se deve ser adicionada a dissecação do compartimento central por rotina. As paratiroides se forem desvitalizadas devem ser fragmentadas, biopsadas e implantadas. Os que defendem o esvaziamento profilático do compartimento central justificam-no com base em estudos em que se verificaram metástases nos gânglios linfáticos centrais em 6% dos casos de crianças com doença clinicamente oculta e em 78% dos pacientes com tumores bilaterais palpáveis e no facto

de a autotransplantação das paratiroides minimizar as complicações da hipocalcemia a longo prazo. Também pesa o facto da TT isolada apresentar um maior risco de recorrência local devido à possibilidade de não-remoção da cápsula posterior da tireoide e dos gânglios centrais poderem ser local de recorrência. (33) Os que argumentam contra referem que a ocorrência de doença oculta é bastante rara em crianças com menos de dez anos, devendo portanto só ser realizado esvaziamento em casos seleccionados. Quando os exames pré-operatórios imagiológicos e bioquímicos são normais o risco de metástases ganglionares é bastante baixo e desta forma os riscos de hipoparatiroidismo permanente ultrapassam os benefícios de um esvaziamento. (2, 6) Nas crianças as paratiroides são bastante pequenas e translúcidas, e mesmo cirurgiões experientes falham muitas vezes na sua identificação. (42) As *guidelines* da ATA indicam que não será necessária dissecação do nível VI em pacientes com NEM 2A/CMTF que realizem tireoidectomia profilática nos primeiros 3-5 anos de idade, a não ser que exista evidência clínica ou radiológica de metástases ganglionares, nódulos tiroideus > 5mm (em qualquer idade) ou CTN sérica basal > 40 pg/mL numa criança com mais de 6 meses. Para os pacientes com NEM 2B a dissecação não será necessária se realizarem cirurgia no primeiro ano de vida e não apresentarem evidência clínica ou radiológica de metástases ganglionares. (10, 42)

2 – Doença primária clinicamente evidente

Os pacientes com doença clinicamente evidente deverão ser tratados com pelo menos tireoidectomia total e dissecação do compartimento central. (1, 2, 6) Isto porque se verificou envolvimento deste compartimento em 81% dos pacientes com tumores palpáveis. (2, 31) É ainda comum apresentarem metástases ipsilaterais (80%) e contralaterais (40%) nos gânglios linfáticos cervicais dos compartimentos laterais e mais raramente metástases à distância nos pulmões, fígado e estruturas ósseas. (1)

Os pacientes com CMT sem evidência clínica ou imagiológica de metástases ganglionares ou com metástases limitadas ao compartimento central sem evidência ecográfica de invasão dos compartimentos laterais devem ser submetidos a TT com dissecação do compartimento central. (1, 44, 45) Esta consiste numa remoção completa de todos os gânglios linfáticos e tecido fibroadiposo do nível VI. Este tem no seu limite superior o osso hioide, no inferior o manúbrio e lateralmente as carótidas. (39, 46) Alguns autores incluem também os nódulos retromanubriais (nível VII). (3) Não está

recomendada nestes casos a realização de dissecação do compartimento lateral por rotina. (2) No entanto, alguns defendem ainda a adição de linfadenectomia lateral ipsilateral à lesão. (1, 35, 45)

Os pacientes com CMT e evidência clínica ou imagiológica de metástases ganglionares no compartimento central e lateral e sem evidência de metástases à distância devem realizar dissecação de ambos os compartimentos (níveis IIA, III, IV, V e VI). (1, 44, 45)

Para os pacientes com doença avançada em que já se verificam metástases à distância, poderá ser realizada cirurgia cervical menos radical com o objetivo de manter o controlo locorregional da doença e ao mesmo tempo preservar a fala, a função deglutiva e a função das paratiroides. Poderá ser necessária cirurgia paliativa para o controlo da dor em pacientes com doença metastática à distância extensa. (1, 44, 45)

3 – Complicações cirúrgicas

A decisão de realização de ressecção cirúrgica deve ser ponderada tendo em conta o risco de possíveis complicações sendo estas mais frequentes em crianças do que em adultos. (22) As complicações cirúrgicas mais frequentes incluem lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo. É preciso ter em atenção que uma linfadenectomia do nível VI requer uma dissecação cuidadosa do nervo laríngeo recorrente em toda a sua extensão e das paratiroides. (1) A lesão bilateral deste nervo poderá resultar em necessidade de intubação vitalícia e traqueostomia. (22) Deve ser prestada bastante atenção às paratiroides, sendo que se normais devem ser deixadas *in situ* com um pedículo vascular, sempre que possível. No entanto, bastantes cirurgiões argumentam ser impossível a realização de uma dissecação completa do compartimento central sem remoção das paratiroides inferiores e/ou da sua irrigação. Assim, sempre que ocorrer ressecção acidental ou desvascularização de glândulas normais deverá ser realizado posterior autotransplante, o mais rápido possível. O local de implante irá variar: se existir história familiar forte de HPT ou a mutação presente apresentar forte associação com HPT (ex: codão 634) deverá ser colocado no antebraço não-dominante; nas outras situações será colocado na zona cervical, por exemplo, no esternocleidomastoideu. (2, 41) A ocorrência de hipoparatiroidismo requererá tratamento com cálcio e vitamina D3 ativa para prevenir episódios de hipocalcemia que quando grave é causa de espasmos musculares, tetania e distúrbios convulsivos. (22)

Se não tiver sido efetuado diagnóstico a um paciente com FEO e a devida preparação pré-operatória haverá risco de morte, sendo portanto necessário realizar a medição do nível de catecolaminas no pré-operatório. (1, 22)

4 – Vigilância e cuidados no pós-operatório

Os pacientes submetidos a TT profilática são considerados como curados, apresentando taxas de recorrência muito baixas. Deve ser efetuada medição anual dos níveis de CTN que no entanto pode ser realizada posteriormente com menos frequência se não houver evidência de doença após 60 meses de seguimento. (2)

Os pacientes com doença restrita à glândula sem linfadenopatias também apresentam níveis baixos de recorrência e mortalidade. Já os pacientes com linfadenopatias ao diagnóstico têm alto risco de desenvolver doença persistente ou recorrente. Assim, devem ser seguidos apertadamente no pós-operatório. (2)

Os níveis séricos de CTN e em casos específicos do CEA no pós-operatório são utilizados para avaliar a presença de doença persistente ou recorrente. Após a cirurgia, os níveis de CTN demoram habitualmente 72 horas a estabilizar, podendo continuar a diminuir. (11) O *follow-up* deve iniciar-se 2-3 meses após a cirurgia através da obtenção de novos valores de referência. (1, 2, 10, 35)

Pacientes com níveis não detetáveis de CTN no pós-operatório realizarão seguimento através de exame clínico e medições de CTN a cada 6-12 meses, nos primeiros 2-3 anos e depois anualmente. Estes pacientes têm apenas 3% de probabilidade de recorrência. (1, 2, 10)

Nos casos em que são detetados níveis basais de CTN ou após teste de estimulação considera-se que o paciente não está curado. Para níveis de CTN < 150 pg/mL é necessária realização de ecografia cervical para delimitar a extensão da doença. Estes valores de CTN correspondem habitualmente a doença locorregional, e se tal for detetado deverá ser realizada aspiração por BAAF com medição de CTN no lavado para confirmação. Adicionalmente, estes pacientes poderão também realizar testes imagiológicos adicionais (TC cervical e torácica, TC trifásica hepática com contraste ou RM com contraste, ecografia hepática, cintilografia óssea, RM da coluna vertebral e pélvis, tomografia por emissão de positrões com flúorodesoxiglicose e com dihidroxifenilalanina) que são usualmente negativos mas servirão como referência. Para

níveis superiores, o processo é igual, com a diferença de ser obrigatória a pesquisa de metástases à distância. (1, 2, 10)

Se forem detetados níveis basais de CTN mas não houver evidência de doença é necessário realizar vigilância a longo prazo, que inicialmente deve ser feita a cada 6 meses para determinar os tempos de duplicação da CTN e CEA que determinarão o resto da frequência. (1, 10, 32)

Após TT é necessário fazer reposição com hormona tiroideia mas não está indicada supressão com TSH. (1, 2, 10)

5 – Doença persistente ou recorrente

Aproximadamente, metade dos pacientes com tumor palpável ao diagnóstico irão apresentar níveis elevados de CTN de forma persistente, e em até 20% serão identificadas metástases. (2, 33, 44) Nestes pacientes é necessário determinar a extensão e adequação da cirurgia primária e avaliar os potenciais locais de recorrência. (44)

3.1 – Tratamento cirúrgico

As reoperações estão normalmente reservadas para: pacientes com níveis elevados de CTN num contexto de operação inicial inadequada; evidência imagiológica de doença persistente ou recorrente; ameaça de compressão ou invasão da traqueia ou vasculatura envolvente. (11) Apesar de muitas vezes não se atingir cura, a ressecção cirúrgica com diminuição dos níveis de CTN poderá melhorar a diarreia severa, rubor e outros sintomas. (6, 31)

A reexploração cervical está associada a bastantes riscos e portanto só deve ser efetuada se for possível atingir certos benefícios para o paciente. As complicações incluem rutura do ducto torácico, lesão do nervo laríngeo recorrente, hipoparatiroidismo e neuropraxia. (2, 6, 11, 31)

Quando as metástases nos gânglios linfáticos cervicais são pequenas (<1cm), assintomáticas e não existe evidência de metástases à distância, pode ser optado tanto por observação como por reoperação do compartimento afetado. Se nestes casos existirem metástases à distância em pacientes assintomáticos é preferível optar por observação em vez de intervenção. (1)

No caso de pacientes sintomáticos ou com doença locorregional progressiva com lesões > 1 cm deve ser considerada cirurgia. (1) Os que apresentarem metástases à

distância poderão ser candidatos a cirurgia paliativa, como por exemplo, nos casos de complicações neurológicas e ortopédicas. (10)

O objetivo da linfadenectomia nestas situações é a remoção de doença metastática microscópica nos gânglios linfáticos para prevenir a disseminação. No entanto, só uma parte dos pacientes irá atingir “cura bioquímica”. (11, 44)

3.2 – Tratamento não cirúrgico

a) Radioterapia

O benefício da radioterapia externa é bastante controverso. Esta pode ser útil na prevenção de complicações, alívio de dor, aumento do controlo locorregional em pacientes com alto risco de recorrência cervical, mas no entanto, não existe evidência de que aumente a sobrevida. (1, 31, 47)

A ATA recomenda o uso de radioterapia externa como terapêutica adicional em pacientes que tenham realizado ressecção incompleta. Também pode ser usada no pós-operatório como adjuvante, naqueles que apresentem doença residual significativa com margens microscópicas positivas a nível do compartimento central ou em um ou ambos os compartimentos laterais. Se existir aumento dos níveis de CTN e houver infiltração de tecidos, apesar de margens negativas e ausência de metástases, poderá ser considerado o seu uso. (1, 10, 48)

As metástases cerebrais, pulmonares e ósseas que não podem ser submetidas a cirurgia também são indicadas para radioterapia externa. Isto particularmente no caso de serem dolorosas e/ou localizadas na coluna vertebral, base do crânio, pélvis ou ossos longos, sendo atingido rapidamente alívio da dor. (1, 6, 10, 49)

No entanto, é preciso ter em conta que não reduz os níveis de CTN e CEA (podendo no entanto ser atingida estabilização a longo prazo) e apresenta efeitos significativos nos tecidos abrangidos, como fibrose e cicatrizes, que tornarão qualquer cirurgia futura ainda mais complicada. (1, 10, 11, 31)

Quanto à ablação com radioiodo, devido às células C não o concentrarem, não apresenta utilidade nesta patologia. (6, 11, 31)

a) Terapia Sistémica

Os pacientes com doença progressiva sintomática, em que falhou ou não pode ser realizada terapêutica convencional, podem ser candidatos a terapia sistémica. (1)

A quimioterapia sistêmica “tradicional” com dacarbazina, 5-fluorouracilo, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e estreptozocina, isolados ou em combinação, tem apresentado eficácia limitada através de respostas parciais em apenas 10-20% dos casos e de curta duração, não devendo ser utilizada como primeira linha de tratamento em detrimento de um inibidor da tirosina-cinase (TKI). (1, 10, 31, 47) Novos fármacos citotóxicos como taxanos, gencitabina ou irinotecano não têm sido significativamente testados. (50)

Devido ao facto do CMT ser um tumor neuroendócrino pode ser expresso o recetor das somatostatinas. Assim, análogos, como o octreótido e lanreótido, têm sido usados isolados ou em combinação com interferão- α ou interleucina-2 humana recombinante. Estes agentes têm conseguido, em alguns casos, alívio sintomático, principalmente da diarreia e rubor, mas os resultados na massa tumoral são mínimos ou ausentes. (47, 51)

O estudo da oncogénese molecular do CMT identificou novos alvos terapêuticos. As proteína-cinases estão entre os alvos mais promissores no tratamento do cancro. Estas, atuam através da regulação das vias de transdução de sinalização celular influenciando crescimento, sobrevivência e diferenciação celular. (52)

A criação de pequenos compostos moleculares que afetem as vias oncogénicas dependentes das tirosina-cinases é uma das estratégias emergentes no tratamento potencial dos pacientes com CMT. (34) Os TKIs mais estudados para o tratamento do CMT são vandenatib, cabozantinib, motesanib, sunitinib, sorafenib, axitinib e imatinib, tendo apresentado taxas de resposta e resultados variados. (8, 47) (Anexo C - Tabela 3) Destes fármacos só o vandenatib e o cabozantinib foram aprovados pela *Food and Drug Administration* para o uso no CMT sintomático ou progressivo em pacientes com doença avançada. (8) Assim, é possível a escolha entre estes dois agentes que são ambos ativos, com prolongamento significativo da sobrevida livre de progressão e que habitualmente diminuem bastante o nível de CTN e CEA. (53) No entanto, a sobrevida global não é alterada. (53)

O vandenatib (ZD6474) é um TKI oral dirigido contra o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e RET. Ensaios clínicos de fase II e III em pacientes com CMT hereditário não ressecável, localmente avançado ou metastático com 300 mg/dia demonstraram boa eficácia clínica e benefício na sobrevida livre de progressão (31 meses vs 19 meses no grupo placebo). É necessário ter em conta que foi verificada alguma toxicidade grave, como prolongamento do intervalo QT. (8, 12, 49, 52, 54-56)

O cabozantinib (XL184) é um potente inibidor do MET, VEGFR-2 e RET. Em ensaio clínico de fase III, com dose diária de 140 mg/dia, demonstrou benefício na sobrevida livre de progressão (11,2 meses *vs* 4 meses no grupo placebo) e diminuição da massa tumoral num quarto dos pacientes. (8, 47, 49, 57, 58) Poderá ser uma alternativa ao vandetanib como primeira linha em pacientes com doença rapidamente progressiva, alterações do intervalo QT ou até como segunda linha se se verificar progressão após o vandetanib. (47, 53, 54)

Recentemente foram realizados estudo *in vitro* para comparar a eficácia de quatro TKIs (vandetanib, axitinib, sunitinib e cabozantinib) em linhas celulares de NEM 2A e 2B, cujos resultados apontaram que o vandetanib é o inibidor mais potente na NEM 2B e o cabozantinib o mais efetivo na NEM 2A, o que sugere que terapias específicas para cada mutação poderão ser benéficas. (8, 54)

Outro inibidor do RET que tem tido destaque ultimamente é o ponatinib que parece ser mais potente que o vandetanib, cabozantinib e outros TKIs. Uma das suas características é ser eficaz contra as mutações V804M/L que são resistentes ao vandetanib e outros inibidores do RET. (53, 59, 60)

Visto que os TKIs são usados cronicamente é necessário o estudo dos seus efeitos adversos. Estes geralmente são toleráveis sendo possível controlar a sua toxicidade. No entanto, também foram verificados alguns que podem levar à morte como pneumonia de aspiração, paragem ou insuficiência respiratória, sépsis, insuficiência cardíaca aguda e arritmia. Frequentemente, também ocorrem alterações endócrinas, sendo o hipotireoidismo a mais comum, requerendo este um aumento da dose de hormona tiroideia em aproximadamente metade dos pacientes. (8) Outros efeitos secundários encontram-se na Tabela 4.

Poderão ocorrer resistências primárias aos TKIs, estando relacionadas com a farmacocinética ou defeitos do sistema imunitário, ou secundárias, através da geração de novos clones celulares com alterações genéticas pelas células cancerígenas após exposição prolongada ao tratamento. (61)

Estudos *in vitro* demonstraram que as linhas celulares do CMT são sensíveis ao tratamento com everolimus, que é um inibidor do mTor, um regulador crítico da formação e progressão tumoral. (52, 62) O everolimus também parece potenciar os efeitos antiproliferativos do sunitinib e do sorafenib. (63) No entanto também existem estudos que não o provaram. (64)

Outras estratégias que estão a ser exploradas são o uso de mimetismo molecular e mutantes RET dominante negativo, anticorpos monoclonais direcionados contra o RET, metformina, leflunomida, fator inibidor de leucemia recombinante. (34, 65-67)

Prognóstico e história natural da doença

A evolução natural do CMT é variável, desde doença residual indolente após cirurgia até doença progressiva rapidamente disseminada e morte relacionada tanto com metástases da tireoide ou complicações do FEO. (17)

Os principais fatores que influenciam a sobrevivência são o estado da doença ao diagnóstico (tamanho do tumor, envolvimento dos gânglios linfáticos, metástases à distância), a idade do paciente, a qualidade da ressecção cirúrgica e o tempo de duplicação da CTN e CEA. (2, 6, 11, 17, 29, 39, 68) Foi sugerido por alguns autores a importância de outros fatores, nomeadamente a angioinvasão. (69)

Os pacientes que realizaram TT profilática são habitualmente considerados como curados e normalmente não apresentam recorrência ou mortalidades associada à doença.

Aproximadamente metade dos pacientes com CMT tem doença localizada, sendo que a taxa de sobrevivência a 10 anos é de 96%. Para os pacientes com doença locorregional a taxa de sobrevivência a 5 anos é de 76%. Já os pacientes que se apresentam com metástases à distância apresentam pior prognóstico, com uma taxa de sobrevivência a 10 anos de 40%. O risco de morte aumenta 5,2% por cada ano adicional à idade de diagnóstico. (2, 8, 9, 40)

Comparando pacientes com CMT esporádico e hereditário, tendo em conta a idade e extensão da doença, a sobrevida parece ser semelhante. Os pacientes com CMT hereditário detetados por rastreio são mais jovens e portanto diagnosticados num estágio mais precoce, não apresentando mortalidade superior à população geral. No entanto, quando o diagnóstico é realizado apenas com base nos sintomas, o prognóstico não difere da variante esporádica. (6, 17) Assim, a taxa de mortalidade por ordem crescente que se verifica é: CMT familiar, NEM 2A, CMT esporádico, NEM 2B. (1)

Relativamente ao genótipo, mutações nos codões 611, 618, 620 ou 634 apresentam risco aumentado relativamente aos codões 609, 768, 790, 791 ou 804. Os que detêm mutações nos codões 883 ou 918 são os que apresentam maior risco de doença avançada na altura do diagnóstico. (17, 70)

Os tempos de duplicação de CTN poderão ser fatores de prognóstico com valor superior ao estado da doença, sendo que tempos superiores a dois anos estão associados com 100% de sobrevida a 5 e 10 anos, mas se forem inferiores a um ano terão 23% para sobrevida a 5 anos. (1, 42)

Conclusões

O CMT hereditário é uma patologia rara mas que apresenta morbidade e mortalidade altas se não for tratado. O diagnóstico e tratamento precoce são essenciais na sua abordagem.

Para o diagnóstico são utilizados dados clínicos, bioquímicos, histológicos, genéticos e imagiológicos. A aplicação de testes genéticos e da correlação genótipo-fenótipo possibilitou a detecção de pacientes assintomáticos trazendo bastantes melhorias no prognóstico, através da avaliação de risco individualizada e da cirurgia profilática.

Nesta patologia, tanto nos casos dos pacientes assintomáticos como nos que apresentam doença clinicamente evidente, o único tratamento com índole curativa é a cirurgia. Esta consiste na realização de tireoidectomia total que deverá ser completa pois a reoperação cervical para doença persistente beneficia apenas certos pacientes. A dissecação e esvaziamento ganglionar do compartimento central é obrigatória na doença clinicamente evidente. A realização de esvaziamentos profiláticos vai depender da idade e do estado da doença.

As modalidades terapêuticas para a doença avançada incluem cirurgia, radioterapia externa, quimioterapia convencional e terapias dirigidas. Estas últimas incluem principalmente os TKIs que têm apresentado resultados preliminares bastante interessantes. São necessários, no entanto, mais estudos para caracterizar a seleção de pacientes, otimizar a estratégia perante aparecimento de resistências e criar novas sequências ou combinações de fármacos.

Os principais fatores que influenciam a sobrevivência são o estado da doença ao diagnóstico, a idade do paciente, a qualidade da ressecção cirúrgica e o tempo de duplicação da CTN e CEA.

Referências bibliográficas

1. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013;19(4):703-11.
2. Mazeh H, Sippel RS. Surgical management of medullary thyroid cancer. *Minerva endocrinologica*. 2012;37(4):329-34.
3. Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(5):818-24.
4. Santos MA, Nunes AB, Abelin N, Ezabella MC, Toledo Rde A, Lourenco DM, Jr., et al. [Genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2: experience of the USP Endocrine Genetics Unit]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2006;50(1):7-16.
5. Spinelli C, Di Giacomo M, Costanzo S, Elisei R, Miccoli P. Role of RET codonic mutations in the surgical management of medullary thyroid carcinoma in pediatric age multiple endocrine neoplasm type 2 syndromes. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(8):1610-6.
6. You YN, Lakhani V, Wells SA, Jr., Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(3):639-60.
7. Favia G, Iacobone M. Medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Il Giornale di chirurgia*. 2005;26(11-12):405-9.
8. Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, Maia AL. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. *Cancer management and research*. 2013;5:57-66.
9. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(3):371-87.
10. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010;22(6):475-85.

11. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *The Surgical clinics of North America*. 2009;89(5):1193-204.
12. Ton GN, Banaszynski ME, Kolesar JM. Vandetanib: a novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013;70(10):849-55.
13. Sakorafas GH, Friess H, Peros G. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):871-84.
14. Moore KL, Dalley AF. *Anatomia orientada para a clínica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
15. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11 ed: Elsevier; 2009.
16. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:69-75.
17. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;322(1-2):2-7.
18. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Hormone research*. 2007;68 Suppl 5:101-4.
19. Bachelot A, Lombardo F, Baudin E, Bidart JM, Schlumberger M. Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie*. 2002;84(1):61-6.
20. Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;370(1-2):2-8.
21. Nose V. Familial thyroid cancer: a review. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24 Suppl 2:S19-33.
22. Salehian B, Samoa R. RET gene abnormalities and thyroid disease: who should be screened and when. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5 Suppl 1:70-8.
23. Wagner SM, Zhu S, Nicolescu AC, Mulligan LM. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:77-84.

24. Torino F, Paragliola RM, Barnabei A, Corsello SM. Medullary thyroid cancer: a promising model for targeted therapy. *Current molecular medicine*. 2010;10(7):608-25.
25. Diaz RE, Wohllk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:7-11.
26. Toledo SP, dos Santos MA, Toledo Rde A, Lourenco DM, Jr. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2006;61(1):59-70.
27. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *The American journal of medicine*. 1997;103(1):60-9.
28. You YN, Lakhani VT, Wells SA, Jr. The role of prophylactic surgery in cancer prevention. *World journal of surgery*. 2007;31(3):450-64.
29. Heshmati HM, Hofbauer LC. Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1997;137(6):572-8.
30. Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary Thyroid Carcinoma: a 25-Year Perspective. *Endocrine pathology*. 2013.
31. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(8):737-47.
32. Strosberg JR. Update on the management of unusual neuroendocrine tumors: pheochromocytoma and paraganglioma, medullary thyroid cancer and adrenocortical carcinoma. *Seminars in oncology*. 2013;40(1):120-33.
33. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *Journal of surgical oncology*. 2005;89(3):122-9.
34. Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2008;8(4):625-32.
35. Allen SM, Bodenner D, Suen JY, Richter GT. Diagnostic and surgical dilemmas in hereditary medullary thyroid carcinoma. *The Laryngoscope*. 2009;119(7):1303-11.
36. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(11):1199-207.
37. Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2009;64(7):699-706.

38. Koper JW, Lamberts SW. Sporadic endocrine tumours and their relationship to the hereditary endocrine neoplasia syndromes. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(6):493-500.
39. Evans DB, Fleming JB, Lee JE, Cote G, Gagel RF. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Seminars in surgical oncology*. 1999;16(1):50-63.
40. Zhou P, Liu J, Cheng SW, Wang B, Yang R, Peng L. Hereditary medullary thyroid carcinoma: the management dilemma. *Familial cancer*. 2012;11(2):157-65.
41. Tavares MR, Toledo SP, Montenegro FL, Moyses RA, Toledo RA, Sekyia T, et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:149-54.
42. Moraitis AG, Martucci VL, Pacak K. Genetics, Diagnosis, and Management of Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014:1-34.
43. 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(6):565-612.
44. Dackiw AP. The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):365-74, ix.
45. Gimm O. Extent of surgery in clinically evident but operable MTC - when is central and/or lateral lymphadenectomy indicated? *Thyroid research*. 2013;6 Suppl 1:S3.
46. Phay JE, Moley JF, Lairmore TC. Multiple endocrine neoplasias. *Seminars in surgical oncology*. 2000;18(4):324-32.
47. Nagilla M, Brown RL, Cohen EE. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Advances in therapy*. 2012;29(11):925-34.
48. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare tumors*. 2013;5(3):e37.
49. Smit J. Treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Thyroid research*. 2013;6 Suppl 1:S7.
50. Schlumberger M, Massicotte MH, Nascimento CL, Chougnet C, Baudin E, Leboulleux S. Kinase inhibitors for advanced medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:125-9.

51. Vitale G, Lupoli G, Guarrasi R, Colao A, Dicitore A, Gaudenzi G, et al. Interleukin-2 and lanreotide in the treatment of medullary thyroid cancer: in vitro and in vivo studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(10):E1567-74.
52. Walsh S, Prichard R, Hill AD. Emerging therapies for thyroid carcinoma. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2012;10(1):53-8.
53. Haddad RI. How to incorporate new tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3618-20.
54. Chau NG, Haddad RI. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(3):524-9.
55. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(15):4239-48.
56. Durante C, Paciaroni A, Plasmati K, Trulli F, Filetti S. Vandetanib: opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2013;44(2):334-42.
57. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3639-46.
58. Traynor K. Cabozantinib approved for advanced medullary thyroid cancer. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013;70(2):88.
59. Mologni L, Redaelli S, Morandi A, Plaza-Menacho I, Gambacorti-Passerini C. Ponatinib is a potent inhibitor of wild-type and drug-resistant gatekeeper mutant RET kinase. *Molecular and cellular endocrinology*. 2013;377(1-2):1-6.
60. De Falco V, Buonocore P, Muthu M, Torregrossa L, Basolo F, Billaud M, et al. Ponatinib (AP24534) is a novel potent inhibitor of oncogenic RET mutants associated with thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(5):E811-9.

61. Deshpande HA, Sheth K, Sosa JA, Roman S. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of medullary thyroid cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2012;6:355-62.
62. Druce M, Chung TT, Grozinsky-Glasberg S, Gross DJ, Grossman AB. Preliminary report of the use of everolimus in a patient with progressive medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):154-5.
63. Lin CI, Whang EE, Lorch JH, Ruan DT. Autophagic activation potentiates the antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Surgery*. 2012;152(6):1142-9.
64. Koh YW, Shah MH, Agarwal K, McCarty SK, Koo BS, Brendel VJ, et al. Sorafenib and Mek inhibition is synergistic in medullary thyroid carcinoma in vitro. *Endocrine-related cancer*. 2012;19(1):29-38.
65. Starenki D, Singh NK, Jensen DR, Peterson FC, Park JI. Recombinant leukemia inhibitory factor suppresses human medullary thyroid carcinoma cell line xenografts in mice. *Cancer letters*. 2013;339(1):144-51.
66. Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, Patel A, Hoperia V, Bauer A, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells. *Endocrine-related cancer*. 2012;19(3):447-56.
67. Alhefdhi A, Burke JF, Redlich A, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Leflunomide suppresses growth in human medullary thyroid cancer cells. *The Journal of surgical research*. 2013;185(1):212-6.
68. Pazaitou-Panayiotou K, Chrisoulidou A, Mandanas S, Tziomalos K, Doumala E, Patakiouta F. Predictive factors that influence the course of medullary thyroid carcinoma. *International journal of clinical oncology*. 2013.
69. Erovic BM, Kim D, Cassol C, Goldstein DP, Irish JC, Asa SL, et al. Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocrine pathology*. 2012;23(4):232-42.
70. Sim Y, Yap F, Soo KC, Low Y. Medullary thyroid carcinoma in ethnic Chinese with MEN2A: a case report and literature review. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(1):e43-6.

Anexo A

Tabela 1. Níveis linfáticos cervicais		
Compartimento	Nível	Gânglios Linfáticos
Lateral	I	Submentonianos e submandibulares
	II	Jugulares internos superiores; desde a base crâniana até osso hióide
	III	Jugulares internos medianos; desde osso hióide até margem inferior da cartilagem cricóide
	IV	Jugulares internos inferiores; desde músculo omo-hióide até clavícula
	V	Supraclaviculares
Central	VI	Pré-traqueais e para-traqueais
Mediastino	VII	Retromandibulares

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

Anexo B

Tabela 2. Correlação genótipo-fenótipo e níveis de risco para carcinoma medular da tireoide

Mutação	Exão	Nível de risco ATA	CMTF	NEM 2A ^a					NEM 2B ^a	
				CMT	HPT	FEO	CLA	DH	CMT	FEO
G321R ^b	5	A	+	Ma	-	-	-	-	-	-
531/9 duplicação par de bases	8	A	+	Ma	-	-	-	-	-	-
532 duplicação ^b	8	A	+	?	-	-	-	-	-	-
C515S ^b	8	A	+	Ma	-	-	-	-	-	-
G533C	8	A	+	Ma	-	R	-	-	-	-
R600Q ^b	10	A	+	Mi	-	-	-	-	-	-
K603E ^b	10	A	+	Mi	-	-	-	-	-	-
Y606C ^b	10	A	+	?	-	-	-	-	-	-
C609F/R/G/S/Y	10	B	+	Ma	Mi	R	-	+	-	-
C611R/G/F/S/W/Y	10	B	+	Ma	Mi	R	-	+	-	-
C618R/G/F/S/Y	10	B	+	Ma	Mi	Mi	-	+	-	-
C620R/G/F/S/W/Y	10	B	+	Ma	Mi	Mi	-	+	-	-
C630R/F/S/Y	11	B	+	Ma	R	R	-	-	-	-
D631Y ^b	11	B	+	?	-	-	-	-	-	-
633/9 duplicação par de bases	11	B	+	Ma	Mi	Mi	-	-	-	-
C634R	11	C	-	Ma	Mi	Ma	+	-	-	-
C634G/F/S/W/Y	11	C	+	Ma	Mi	Ma	+	-	-	-
634/12 duplicação de par de bases	11	B	+	Ma	Mi	-	-	-	-	-
635/inservação ELCR; T636P	11	A	+	Ma	-	-	-	-	-	-
S649L	11	A	+	Mi	R	-	-	-	-	-
K666E ^b	11	A	+	Mi/Ma	-	Mi	-	-	-	-
E768D	13	A	+	Ma	R	R	-	-	-	-
N777S ^b	13	A	+	Mi	-	-	-	-	-	-
L790F	13	A	+	Ma	R	R/ Mi	-	-	-	-
Y791F	13	A	+	Ma	Mi	Mi	-	-	-	-
V804L	14	A	+	Ma	Mi	R	-	-	-	-
V804M	14	A	+	Ma	R	R	-	-	-	-
V804M+V778I ^c	13/14	B	+	Ma	-	-	-	-	-	-
V804M+E805K	14	D	-	-	-	-	-	-	-	Ma
V804M+Y806C	14	D	-	-	-	-	-	-	Ma	Ma
V804M+S904C ^d	14/15	D	-	-	Mi	-	-	-	Ma	-
G819K ^b	14	A	+	?	-	-	-	-	-	-
R833C ^b	14	A	+	?	-	-	-	-	-	-
R844Q ^b	14	A	+	?	-	-	-	-	-	-
R866W ^b	15	A	+	Ma	-	-	-	-	-	-
A883F	15	D	-	-	-	-	-	-	Ma	Ma
S891A	15	A	+	Ma	R	R	-	-	-	-
R912P	16	A	+	Mi	-	-	-	-	-	-
M918T	16	D	-	-	-	-	-	-	Ma	Ma

- ^aPenetrância específica por órgão: Ma, maioria; Mi, minoria; R, rara
- ^bMutações baseadas em famílias/casos limitada(o)s e que podem representar variantes de significado desconhecido
- ^cFenótipo associado com espessamento do nervo a córnea
- ^dFenótipo associado com neurilemomas da mucosa

Adaptado de: 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* : official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(6):565-612

Anexo C

Tabela 3. Resultados de ensaios clínicos com inibidores da tirosina-cinase em carcinoma medular da tireoide				
Fármaco	Alvo	Nº de pacientes	Resposta parcial (%)	Doença estável (%)
Ensaios clínicos fase I e II				
Vandematib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR	30 19	20 16	53 53
Cabozantinib	VEGFR-2, RET, MET	37	29	41
Motesanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit, RET, PDGFR	91 5	2 40	48 40
Sorafenib	VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit, RET	16 15	6 25	50 -
Sunitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, c-Kit	7 15	28 ^a 33,3	46 ^a 26,7
Axitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit	11	18	27
Imatinib	RET, c-Kit, PDGFR	9 15	0 0	55 27
			PFS fármaco vs placebo (meses)	Hazard ratio
Ensaios clínicos fase III				
Vandematib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR	331	30,5 vs 19,3	0,46
Cabozantinib	VEGFR-2, RET, MET	330	11,2 vs 4,0	0,28
Nota: ^a Resultados para todos os pacientes com carcinoma da tireoide avançado (não exclusivamente carcinoma medular)				
Abreviaturas: PFS – Sobreviva livre de progressão; EGFR - Recetor do fator de crescimento epidermal; VEGFR - Recetor do fator de crescimento endotelial vascular; PDGFR – Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas				
Adaptado de: Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, Maia AL. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. Cancer management and research. 2013;5:57-66				

Anexo D

Tabela 4. Efeitos secundários mais comuns com TKIs							
Efeitos Adversos (%)	Vandematib	Cabozantinib	Motesanib	Sorafenib	Sunitinib	Axitinib	Imatinib
Gastrointestinais							
Diarreia	47-77	15,9-57	41	71	26	48	43
Dispepsia	-	-	-	10	-	-	30
Naúseas	16-63	43	26	14	9	33	-
Vômitos	14-40	24	-	14	9	13	-
Dor oral	-	19	-	62	-	-	-
Estomatite	-	-	-	48	-	25	-
Dor abdominal	14	-	-	29	-	-	-
Cutâneos							
Acne	20	-	-	-	-	-	-
Alopecia	-	-	-	48	-	-	-
Pele seca	15	12	-	76	-	-	-
Síndrome mão-pé	-	16,6	-	76	26	15	-
Prurido	-	-	-	33	-	-	-
Rash	45-67	26	-	67	-	15	-
Respiratórias							
Tosse	10	-	-	-	-	-	-
Epistáxis	-	-	-	14	-	-	-
Cardiovasculares							
Hipertensão	33-41	7,9-16	27	43	3	28	-
Prolongamento QTc	22	-	-	-	-	-	-
Hematológicas							
Leucopenia	-	-	-	52	31	-	-
Neutropenia	-	-	-	33	34-60	-	8
Trombocitopenia	-	-	-	58	3-70	-	7
Anemia	-	-	-	38	6-10	-	-
Outras							
Fadiga	24-63	9,3-55	41	5	26	50	70
Anorexia	16-43	-	27	8	3	30	31
Cefaleias	26-47	-	-	7	-	13	-
Proteinúria	-	-	-	-	-	18	-

Adaptado de: Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, Maia AL. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. Cancer management and research. 2013;5:57-66