

Câncer Medular de Tireoide: Seguimento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e
Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e
Pescoço
Sociedade Brasileira de Patologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Colégio Brasileiro de Radiologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Maia AL, Puñales MK, Maciel L, Hoff A, Camacho C, Carvalho G, Ward LS, Kimura ET, Tincani AJ, Teixeira GV, Tavares MR, Hojaij FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marília M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Palavras chave: *thyroid neoplasm; carcinoma, medullary; multiple endocrine neoplasia type 2A; multiple endocrine neoplasia type 2B; neoplasm metastasis; lymphatic metastasis; diagnosis (subheading); diagnosis, differential; risk factors; inheritance patterns; comorbidity; survival analysis; proto-oncogene proteins c-ret; RET protein, human; biological markers/ blood; genetic markers; calcitonin; calcitonin/analysis; ultrasonography; biopsy, fine-needle; thyroidectomy, treatment; antineoplastic agents, palliative care, chemoembolization/ therapeutic, liver neoplasm/secondary, lung; neoplasm/secondary, bone neoplasm/secondary.*

GRAU DE RECOMENDAÇÕES E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de medicina, orientações sobre como diagnosticar, tratar e seguir o paciente com câncer medular da tireoide, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A cirurgia é o procedimento de escolha no tratamento do carcinoma medular de tireoide (CMT) esporádico ou hereditário, bem como das neoplasias associadas à síndrome da neoplasia endócrino múltipla tipo 2 (NEM 2A e NEM B). A possibilidade de cura do CMT, única neoplasia maligna da síndrome, depende principalmente do estágio clínico ao diagnóstico e da ressecção completa do tumor.

Apenas uma pequena percentagem de pacientes com CMT alcança a cura através do tratamento cirúrgico inicial, principalmente quando o diagnóstico de CMT é feito após a cirurgia. O seguimento tem como objetivo avaliar a presença de doença residual ou recorrência o mais precocemente possível e indicar a conduta terapêutica apropriada. A recorrência ou persistência da doença pode ser detectada através da elevação nos níveis de calcitonina e / ou exames de imagem. O quadro clínico associado é o que melhor define a conduta nestes casos, sendo de fundamental importância o acompanhamento por profissional experiente na área.

1. QUAIS EXAMES LABORATORIAIS DEVEM SER SOLICITADOS NO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES COM CMT PÓS-CIRURGIA E QUAL SUA PERIODICIDADE?

Muitas vezes o diagnóstico de CMT ocorre após a tireoidectomia. Desse modo, exames adicionais serão necessários para avaliar a persistência da doença, localizar as possíveis metástases e indicar se há ou não progressão da doença.

Na avaliação inicial, deve-se realizar a dosagem de calcitonina sérica basal 2 a 3 meses após a cirurgia, pois é o marcador mais sensível e específico para o diagnóstico da persistência do CMT¹(B)²(C). A dosagem da calcitonina vem evoluindo do ponto de vista de sensibilidade e especificidade desde os primeiros radioimunoensaios nos anos 70-80, até os ensaios imunométricos de hoje, que utilizam dois anticorpos monoclonais ou um monoclonal e um policlonal^{3,4}(B), a especificidade fica em torno de 95%, podendo chegar a 100%,

caso seja utilizado o valor de cutoff de 20 pg/mL¹(B). Como todos os métodos imunométricos, alguns cuidados devem ser tomados. Ensaios diferentes podem apresentar valores absolutos não totalmente comparáveis, possibilidade de efeito gancho (presença de níveis falsamente baixos) e detecção da molécula da procalcitonina (níveis falsamente positivos)⁵(B). A dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA) deve ser realizada para auxiliar na identificação de casos falso-positivos ou falso-negativos^{3,5-8}(B).

A calcitonina apresenta duas meias-vidas curtas de 4,5 e 22,5 horas e uma longa de até 26 horas, sendo que 95% da calcitonina radioativa utilizada é recuperada na urina dos indivíduos normais em 48 horas⁹(C). O declínio dos valores de calcitonina ocorre dentro de 24 horas até 4 semanas, mas em alguns casos, pode demorar meses após a cirurgia¹⁰⁻¹²(B)^{2,13}(C). Nestes casos deve-se considerar, além da possibilidade de persistência de doença, o aumento da meia-vida da calcitonina em situações de insuficiência renal, presença de cirrose hepática ou presença de outros tumores neuroendócrinos^{1,13}(C). É importante lembrar que apenas a calcitonina secretada pelas células C pode ser estimulada com teste de estímulo por pentagastrina (não disponível em vários locais, inclusive no Brasil) ou cálcio^{14,15}(B), sendo esses testes úteis na avaliação de cura cirúrgica em pacientes com níveis de calcitonina basais indetectáveis. A correlação entre a calcitonina plasmática basal e/ou estimulada e tamanho tumoral, estadiamento tumoral e cura bioquímica foi identificada^{16,17}(B). Contudo, é importante considerar que, tumores maiores sem metástases e tumores pequenos com metástases regionais

podem, teoricamente, secretar a mesma quantidade de calcitonina. Desse modo a calcitonina basal pode não diferenciar de forma consistente uma situação da outra. Outro aspecto importante a ser considerado é a hipercalcitonemia de origem não-CMT, que ocorre em 0,3 a 4,5% da população¹⁸(B).

Como marcador tumoral auxiliar pode-se solicitar dosagem do CEA. O CEA pode estar elevado em alguns, mas não em todos os pacientes, sendo mais frequente a sua elevação naqueles com metástases¹⁹(C). A elevação do CEA pode não se correlacionar com o aumento correspondente dos níveis de calcitonina, sendo um marcador tumoral mais útil em algumas situações e indicador de um pior prognóstico¹⁹(C). Outro marcador para tumores neuroendócrinos e CMT, mas não disponível no Brasil, é a cromogranina A; correlaciona-se com a massa tumoral recorrente e com a presença de metástases nos casos de CMT, mas tem baixa sensibilidade de somente 46%²⁰(C)²¹(D).

Recomendação

As dosagens da calcitonina sérica¹(B) e CEA^{19,20}(C) devem ser solicitadas 2 a 3 meses após o tratamento cirúrgico¹²(B). Em caso de normalização da calcitonina, repetir em 6-12 meses. Se houver persistência ou recorrência da doença (níveis elevados de calcitonina/CEA), prosseguir com a investigação na tentativa de identificar a extensão da doença.

2. QUAIS OS FATORES PROGNÓSTICOS DE MAIOR IMPACTO NA SOBREVIDA DO PACIENTE COM CMT?

Vários fatores prognósticos de impacto na sobrevida do paciente portador de CMT são

conhecidos^{22,23}(B). A análise multivariada mostrou que há impacto na sobrevida a idade e o estágio do tumor ao diagnóstico^{22,23}(B) e a normalização da calcitonina sérica no pós-operatório²³(B); a análise univariada encontra relação no tamanho (< 10 milímetros com $p < 0,02$) e na extensão tumoral (pT), quando há ausência de nódulos cervicais com $p < 0,005$ ^{24,25}(B). O tempo de duplicação do valor da calcitonina (calcitonin “doubling time”), o tempo de duplicação do valor do CEA (CEA “doubling time”)²⁶(A) e a velocidade de redução pós-operatória dos marcadores tumorais²⁷(B); a ocorrência de metástase à distância e o índice de proliferação de células tumorais calculado por Ki67²⁸(B) também apresentam impacto na sobrevida do paciente com CMT.

Pacientes com idade inferior a 45 anos associado a um controle locoregional adequado apresentam melhora da sobrevida, e à presença de menor número de metástases à distância²⁹(B). O tamanho da lesão tumoral tireoidiana associa-se ao risco de metástases linfonodais e é fator prognóstico para a chance de normalização da calcitonina pós-operatória^{23,30}(B); de modo semelhante, a extensão tumoral também se associa ao prognóstico, pois pacientes com tumores pT1N0 apresentaram prognóstico excelente, enquanto que os pT4b mostram sobrevida menor^{29,31,32}(B).

O tempo de duplicação do valor da calcitonina (calcitonin “doubling time”) e o tempo de duplicação do CEA (CEA “doubling time”) são preditores independentes de recidiva e sobrevida e recomenda-se a dosagem seriada de ambos os marcadores²⁶(A). A duplicação do

valor calcitonina em menos de 6 meses correlaciona-se com maior risco de morte (75%) em período de seguimento de 5 anos²⁹(B). Nenhum paciente com duplicação do valor calcitonina em tempo superior a 2 anos faleceu por doença metastática nesse período²⁶(A)³³(B). A dosagem do CEA também adiciona subsídios importantes para a estratificação de risco em pacientes com CMT, já que valores > 30 ng/ml pré-operatórios foram associados a comprometimento linfonodal central e lateral em 70% dos casos e na presença de níveis > 100 ng/ml este comprometimento linfonodal chegou a 90%. Valores elevados do CEA também foram associados a altas taxas de comprometimento linfonodal contralateral, metástases à distância e, conseqüentemente, baixa probabilidade de cura^{33,34}(B).

O CEA doubling time (CEAdt) assim como a calcitonina doubling time são fortes indicadores prognósticos de recorrência do CMT e morte, sendo importante a avaliação de ambos na estratificação de risco do carcinoma²⁶(A). No seguimento de pacientes com CMT no período de até 30 anos, demonstrou-se que a sobrevida dos pacientes em 10 anos foi de 8%, 37% e 100% quando a duplicação dos valores de calcitonina ocorreu nos primeiros 6 meses, entre 6 meses e 2 anos e no período maior que 2 anos de pós-operatório, respectivamente³³(B).

A redução dos marcadores tumorais, principalmente a calcitonina, pode indicar um curso menos agressivo e um melhor prognóstico^{23,27}(B). A manutenção da calcitonina elevada no pós-operatório é considerada fator de impacto importante na sobrevida, assim como a ocorrência de metástases à distância durante o curso da doença^{31,35}(B).

A presença de metástases linfonodais pós-tireoidectomia indica uma chance menor de remissão, mas não apresenta relação com uma menor sobrevida³⁵(B). No entanto, foi demonstrado que a presença de metástases para linfonodos ou metástases à distância antes da cirurgia associaram-se com uma sobrevida menor³⁶(B). A presença de metástases para os ossos é correlacionada com um pior prognóstico do que aquelas para partes moles³⁷(B).

Nos casos familiares, a consistente correlação genótipo-fenótipo após a identificação de mutações do gene RET apresenta grande impacto no tratamento, pois permite indicar a tireoidectomia profilática com altos índices de cura^{38,39}(B)⁴⁰(D).

A disponibilidade da calcitonina sérica pré-operatória contribui no acompanhamento individualizado dos pacientes tireoidectomizados por CMT, seja esporádico ou hereditário. No caso de calcitonina pré-operatória maior que 500 pg/ml a chance de cura bioquímica no pós-operatório é geralmente baixa, por que indica provável presença de metástases e necessidade de reoperações⁴¹(B). Quando o nível basal pré-operatório médio da calcitonina é de 401 pg/ml (IC 95% 176-625 pg/ml) há normalização da calcitonina no pós-operatório; quando o nível basal pré-operatório é de 6170 pg/ml (IC 95% 3132-9208 pg/ml), com $p < 0,001$, não haverá normalização da calcitonina no pós-operatório⁴¹(B). Em população brasileira com CMT hereditário, os níveis de calcitonina basal pré-operatório são elevados em 85,7% dos pacientes que permaneceram com doença clínica após o procedimento cirúrgico. A presença de nódulo de tireoide palpável e metástase linfonodal no momento do diagnóstico são

associadas com doença persistente, com $OR = 1,9$ (IC 95% 1,27-2,87; $p < 0,001$) e $OR = 5,0$ (IC95% 1,45-17,0; $p < 0,001$) respectivamente³⁸(B).

Recomendação

Os principais fatores prognósticos para sobrevida nos pacientes portadores de CMT são idade e estadió tumoral ao diagnóstico²²(B); o tempo de duplicação da calcitonina (calcitonin “doubling time”) e o tempo de duplicação do valor do CEA (CEA “doubling time”)²⁶(A) e a redução do nível de calcitonina pós-operatória⁴¹(B). Nos casos familiares de CMT o principal fator prognóstico para cura e sobrevida é a realização de tireoidectomia profilática após identificação de mutações do gene RET^{38,39}(B).

3. QUAIS EXAMES COMPLEMENTARES DEVEM SER SOLICITADOS NO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES PORTADORES DE CMT TRATADOS COM CIRURGIA E QUE MANTÊM NÍVEIS DE CALCITONINA DETECTÁVEIS?

A indicação de exames complementares vai depender dos níveis séricos de calcitonina pós-operatórios, considerado o melhor marcador de doença residual ou recorrência¹²(B). Nos pacientes com níveis de calcitonina detectáveis ou elevados deve ser iniciada a avaliação através de métodos de imagem.

A ultrassonografia cervical (US) é o primeiro exame a ser realizado, pois existe uma alta taxa de recidiva local e de metástases para linfonodos cervicais nos pacientes com CMT⁴²(B)⁴³(D). No geral, considera-se que é o exame mais sensível para detecção de metástases locais, principalmente em cadeias

profundas⁴⁴(B). Após a minuciosa avaliação da região cervical, nos casos onde a hipercalcitoninemia persistir no pós-operatório, deve-se seguir a investigação em busca dos prováveis sítios de metástases.

A taxa de recidiva local do CMT em pacientes tireoidectomizados é de 58%, e para diagnóstico destas metástases locorregionais a ultrassonografia cervical (US) apresenta sensibilidade de 97%, enquanto a tomografia computadorizada (TC) apresenta 72% e o PET-CT 55%, com uma diferença significativa da US para a TC ($p=0,046$) e PET-CT ($p<0,01$). Na avaliação de linfonodos mediastinais comprometidos, o diagnóstico foi feito em 100% dos casos por TC, enquanto que o PET somente em 65% dos casos, com diferença significativa ($p=0,04$)⁴⁴(B).

Metástases do CMT ocorrem mais comumente no fígado (61%), ossos (45%) e pulmão (35%)⁴⁴(B). No diagnóstico de metástases hepáticas a sensibilidade é semelhante entre a tomografia e ultrassonografia (90% e 85%, respectivamente), sendo a ressonância magnética significativamente melhor que ambos os métodos e também superior ao PET, alcançando sensibilidade de 100% ($p=0,008$). A cintilografia óssea tem eficácia significativamente maior para diagnóstico de metástases ósseas de baixo risco mecânico (costelas, esterno, clavículas e crânio) ($p<0,001$); porém para diagnóstico de metástases em ossos de alto risco mecânico (coluna vertebral, ossos da pelve e ossos longos) deve ser associado à ressonância magnética de esqueleto axial ($p<0,01$). A tomografia computadorizada é o melhor método diagnóstico de metástases pulmonares, apresentando

diferença significativamente superior quando comparado ao PET ($p=0,003$)⁴⁴(B).

Recomendação

Recomenda-se a realização da ultrassonografia cervical como exame inicial para pacientes com níveis de calcitonina detectáveis ou elevados, seguido da realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, ressonância nuclear magnética (RM) de abdome e cintilografia óssea, em busca de prováveis sítios de metástases mediastinais ou pulmonares, hepáticas e ósseas respectivamente⁴⁴(B).

4. QUAL É O SEGUIMENTO RECOMENDADO PARA OS PACIENTES APRESENTANDO NÍVEIS INDETECTÁVEIS DE CALCITONINA SÉRICA BASAL PÓS-CIRURGIA?

A presença de níveis indetectáveis de calcitonina sérica basal pós-cirurgia sugere a retirada de todo o tecido neoplásico, sendo referida como “cura bioquímica”, que pode ocorrer após algumas horas, mas habitualmente ao longo de semanas²(C)¹²(B). Avaliando-se o tempo médio de recidiva do CMT, a recorrência da doença ocorre entre $3,2 \pm 2,2$ anos (variando de 0,7 a 7,5)⁴⁵(B). Desse modo, os pacientes com níveis indetectáveis de calcitonina pós-operatórios devem continuar em acompanhamento com dosagens de calcitonina periódicos, de 6-12 meses, devido ao risco de recidiva, por prazo ainda não definido⁴⁵(B).

Em alguns raros casos de CMT, não é possível detectar a calcitonina sérica^{46,47}(C). Aparentemente, nesses casos, a célula tumoral mantém a capacidade de produzir, já que a

imunohistoquímica é positiva, mas não de secretar a calcitonina⁴⁷(C). Nestas situações, a realização da punção aspirativa com a agulha fina, com dosagem de calcitonina no lavado da agulha ou imunocitoquímica para calcitonina, pode auxiliar no diagnóstico de lesões suspeitas⁴⁸ (B)⁴⁹(C).

Recomendação

Pacientes com nível sérico indetectável de calcitonina no pós-operatório devem continuar em acompanhamento com dosagens de calcitonina de 6-12 meses, devido ao risco de recidiva, por prazo ainda não definido⁴⁵(B). A dosagem de calcitonina no lavado da punção por agulha fina pode auxiliar no diagnóstico de lesões suspeitas⁴⁸(B).

5. QUAL É O PAPEL DO TESTE DE ESTÍMULO DA CALCITONINA (PENTAGASTRINA /CÁLCIO) NO SEGUIMENTO DO PACIENTE PÓS-CIRURGIA?

No seguimento pós-cirúrgico do paciente com CMT a concentração sérica de calcitonina é o marcador sensível de doença residual. Entretanto, em alguns pacientes, a elevação da calcitonina só pode ser observada com o teste de estímulo com pentagastrina, cálcio ou ambos. Conforme descrito anteriormente, a dosagem da calcitonina vem evoluindo ao longo dos anos, com ensaios mais sensíveis e específicos, chegando à sensibilidade de 100% e com especificidade em torno de 95%, podendo chegar a 100%, caso seja utilizado o valor de cutoff de 20 pg/ml¹(B).

Nos casos de suspeita de doença residual ou recorrente e calcitonina sérica indetectável, o teste de estímulo da calcitonina com pentagastrina ou cálcio seria indicado³⁹(B). No

entanto, como os testes para a dosagem de calcitonina se tornaram muito sensíveis (sensibilidade funcional de 1-2 ng/ml), aqueles pacientes com elevação da calcitonina sérica apenas pós-estímulo estimulada apresentam, geralmente, doença residual de tamanho diminuto que dificilmente será detectada por métodos de imagem e sem estratégia terapêutica definida⁵⁰(B). Sendo assim, estes testes não são atualmente recomendados no seguimento de pacientes com CMT⁵¹(D).

Recomendação

O teste de estímulo com pentagastrina/cálcio não é indicado no seguimento dos pacientes com calcitonina sérica basal indetectável. Nesses casos, o teste de estímulo positivo significa doença residual restrita que dificilmente será detectada por métodos de imagem⁵⁰(B).

6. QUAL É O SEGUIMENTO RECOMENDADOS PARA OS PACIENTES APRESENTANDO NÍVEIS DETECTÁVEIS/ELEVADOS DE CALCITONINA SÉRICA PÓS-CIRURGIA?

Determinações séricas da calcitonina são críticas no seguimento de pacientes com CMT e em geral, sua concentração apresenta relação estreita com o tamanho do tumor⁵²(B), exceto em casos raros de CMT não secretores de calcitonina, quando concentrações séricas de antígeno carcino-embriônico (CEA)⁴⁷(C).

CONCENTRAÇÕES BAIXAS DE CALCITONINA PÓS-TIREODECTOMIA

Elevações discretas de calcitonina (< 150 pg/mL) após 2-3 meses da cirurgia, geralmente estão associadas à doença

locorregional, mas poderão também estar associadas às metástases a distância de pequenas dimensões (ou em número reduzido), que dificilmente serão detectadas pelos métodos de imagem²¹(D)^{44,53-54}(B). Sendo assim, o procedimento inicial é realizar um exame ultrassonográfico cuidadoso da região cervical⁴⁴(B). Se gânglios suspeitos são detectados, a punção aspirativa com agulha fina deverá ser realizada com a dosagem de calcitonina no lavado da agulha de punção⁴⁸(B)^{49,55}(C).

Se confirmado a doença metastática locorregional e os gânglios metastáticos forem maiores que 1 cm, a recomendação é nova abordagem cirúrgica, para realizar dissecação ganglionar dos compartimentos acometidos (geralmente, o compartimento central (nível VI) e lateral (IIA, III, IV e V))⁵⁶(B)^{57,58}(D). No entanto, na presença de doença locorregional constituída de linfonodos de dimensões inferiores a 1 cm, a intervenção imediata é de benefício incerto e apenas observação pode ser o mais indicado⁵⁹(B).

Quando as concentrações basais de calcitonina são pouco elevadas, a pesquisa de metástases à distância, dificilmente detectará focos metastáticos passíveis de tratamento. Sendo assim, será opcional a realização destes exames, que poderão ser postergados ou se realizados, servir como exames basais para comparações posteriores. Se os exames não demonstrarem a doença metastática, apesar das concentrações detectáveis de calcitonina, considera-se a melhor opção terapêutica é a observação⁵⁹(B).

CONCENTRAÇÕES ELEVADAS DE CALCITONINA
PÓS-TIREOIDECTOMIA

Elevações significantes de calcitonina (> 150 pg/mL) após 2-3 meses do tratamento cirúrgico, geralmente estão associadas às metástases, e quanto mais elevadas as concentrações, maiores serão as chances da localização da lesão metastática⁵⁹(B). Nos pacientes com metástases locorregionais e à distância, a estratégia terapêutica deve ser individualizada e a decisão deve considerar a evolução usualmente lenta da doença, e a morbidade, potencial toxicidade e eficácia das terapias disponíveis. As possibilidades terapêuticas incluem a cirurgia, intervenções percutâneas, embolização de metástases hepáticas e radioterapia⁵⁸(D).

A avaliação deve incluir a ultrassonografia cervical e a pesquisa de metástases à distância através dos métodos de imagem disponíveis que incluem tomografia computadorizada (TC) cervical e tórácica, ultrassonografia hepática e/ou tomografia do abdômen usando protocolo para tumor neuroendócrino ou ressonância magnética (MRI) de fígado, cintilografia óssea, ressonância magnética de pélvis e coluna⁴⁴(B).

PET-CT tem sido utilizada na detecção de recidiva do CMT e / ou doença metastática nos pacientes onde há permanência de calcitonina sérica elevada e todos os outros exames de imagens negativos. O PET-CT com flúor-18 fluorodeoxiglicose (FDG-18F) apresenta sensibilidade de 76 a 85,7% (IC 95% 48,7 - 97,4%) e especificidade de 79% a 83,3% (IC 95% 43,6 - 96,6%)^{60,61}(B), constituindo uma opção para detectar CMT aparentemente oculto, principalmente na região cervical e mediastinal⁶¹(B). A sua desvantagem se deve a baixa especificidade porque a captação FDG também é aspecto característico de infecções, inflamações e outras neoplasias. Apesar da

relativa baixa sensibilidade no CMT, observa-se maior positividade quando a calcitonina sérica é superior a 400 pg/mL e Ki-67 score > 2% ($p < 0,05$)⁶²(B). A experiência com flúor-18 dihidroxifenilalanina (DOPA-18F) ainda é limitada no CMT metastático. Esse método apresenta sensibilidade de 63% e tem sido especialmente utilizado na detecção de metástases em pacientes com CMT de progressão lenta, sugerindo doença mais diferenciada^{54,63}(B).

O uso da cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) pode ser útil em alguns casos, sendo outra opção a cintilografia dos receptores da somatostatina, somente quando a calcitonina sérica for superior a 800 pg/mL⁶²(B).

Recomendação

O nível sérico da calcitonina é crítico no seguimento de pacientes com CMT⁵²(B). Quando as elevações são discretas (< 150 pg/ml) geralmente há associação com doença locorregional⁴²(B) e o exame ultrassonográfico cervical pode identificar e orientar a punção aspirativa com agulha fina dos gânglios suspeitos⁴⁸(B). Quando as elevações são significantivas (> 150 pg/ml) geralmente há associação com doença metastática à distância⁵⁹(B) e os melhores métodos para a pesquisa de metástases são a ultrassonografia para a região cervical, a tomografia computadorizada para o tórax, a ressonância magnética para pesquisa de metástases hepáticas, a cintilografia óssea e a ressonância magnética do esqueleto axial⁴⁴(B). O FDG-PET foi o exame que apresentou menor sensibilidade⁴⁴(B).

7. COMO DEVE SER O MANEJO DO PACIENTE COM NÍVEIS ELEVADOS DE CALCITONINA SÉRICA E EXAMES DE IMAGEM NEGATIVOS?

Em pacientes com CMT com concentrações elevadas de calcitonina e exames de imagem sem evidência de doença metastática, as concentrações do antígeno-carcinoembrionário (CEA) e da calcitonina deverão ser acompanhadas a cada seis meses para a determinação do tempo de duplicação (DT doubling time) tanto da calcitonina (calcitonina doubling time) quanto da CEA (CEAdt), pois o tempo para a duplicação dos hormônios, caso ocorra, tem valor prognóstico²⁶(A)⁶⁴(B).

O seguimento posterior com o exame físico e a dosagem dos marcadores deverão ocorrer baseados no 1/4 do tempo mais precoce de duplicação da calcitonina observado ou anualmente, dependendo de qual ocorrer mais precocemente (como exemplo: seguir a cada 6 meses se o DT mais curto for de 24 meses)⁶⁴(B). O cálculo da velocidade de progressão dos níveis de calcitonina e do CEA, ou seja, o DT, pode ser realizado através do site da Sociedade Americana de Tireoide (<http://www.thyroid.org>) ou estimá-lo tendo como base quatro determinações de calcitonina e CEA obtidas em intervalo de seis meses²⁶(A)⁶⁴(B).

A doença estável apresenta tempo de duplicação da calcitonina e CEA em torno de 48 (IC 95% 13-107) e 58 meses (IC 95% 13-100), respectivamente. A doença progressiva tem tempo de duplicação de calcitonina e CEA de 12 (IC 95% 2-64) e 12 meses (IC 95% 2-110), respectivamente, com diferenças significantivas entre doença estável e progressiva ($p < 0,0001$)⁶⁴(B). A

avaliação de imagem sistêmica consiste na pesquisa de metástases através dos métodos de imagem disponíveis que incluem a tomografia computadorizada de pescoço e tórax, ultrassonografia hepática e/ou ressonância magnética de fígado, cintilografia óssea, ressonância magnética de pélvis e coluna, e, em casos selecionados, o FDG-PET quando os exames descritos na avaliação sistemática forem negativos e o paciente apresentar doença progressiva⁴⁴(B). No seguimento destes pacientes, a avaliação de imagem sistemática deve ser repetida caso ocorra elevação da calcitonina e/ou CEA⁶⁴(B).

Recomendação

Pacientes com calcitonina sérica elevada e exames de imagem negativos devem ser avaliados em intervalos mínimos de seis meses, com dosagens de calcitonina e CEA para determinação do tempo de duplicação desses marcadores⁶⁴(B).

8. QUAIS SÃO OS SINTOMAS E SINAIS DA DOENÇA METASTÁTICA SECRETORA HORMONAL? QUAL O TRATAMENTO INDICADO?

Diarreia e flushes (rubor facial), decorrentes principalmente do aumento da calcitonina, assim como da produção ectópica de hormônio liberador de adrenocorticotrofina (CRH) e de adrenocorticotrofina (ACTH) são as principais complicações mediadas por hormônios no CMT. Mais raramente pode ocorrer a produção ectópica de peptídeo relacionado ao PTH, insulina e glucagon⁶⁵⁻⁶⁷(B).

Os flushes devem ser tratados com anti-histamínicos. A diarreia ocorre mais frequentemente em pacientes com metástases hepáticas. Ela pode ser hipersecretória ou secundária ao aumento da motilidade

gastrointestinal. A primeira opção terapêutica é o uso de inibidores da motilidade intestinal como loperamida ou codeína⁶⁸(B). O uso de análogos da somatostatina mostrou uma melhora sutil destes sintomas⁶⁹(C). A associação de somatostatina e interferon-alfa parece melhorar a diarreia e os flushes, entretanto poucos estudos avaliaram esta combinação e os resultados são conflitantes⁶⁹(C)⁷⁰(B). O tratamento pode também envolver a retirada cirúrgica de metástases maiores ou de parte do tumor em casos bem selecionados⁷¹(B). A quimioembolização arterial seletiva para induzir isquemia de grandes metástases hepáticas em portador de CMT metastático, com intenção de melhorar a diarreia também tem sido avaliada em alguns estudos⁷²⁻⁷⁴(B).

O CMT é responsável por 2 a 6% dos casos de Síndrome de Cushing ectópica⁷⁵(B). O hipercortisolismo pode ser controlado com a retirada cirúrgica das metástases ou com a quimioembolização local⁷⁶(B). O tratamento medicamentoso pode ser feito com cetoconazol, aminoglutetimida, metirapona ou mitotano^{75, 77}(B). No entanto, a melhor opção para tratar o hipercortisolismo, muitas vezes severo e debilitante, pode ser é a adrenalectomia bilateral^{75,78}(B).

Recomendação

A doença metastática avançada no CMT pode ser acompanhada de alterações hormonais sistêmicas decorrentes principalmente do aumento da calcitonina, assim como da produção ectópica de hormônio específico. O tratamento deve ser individualizado de acordo a sintomatologia clínica da disfunção.

9. COMO DEVE SER O MANEJO DO PACIENTE COM CMT E METÁSTASES A DISTÂNCIA?

A doença residual pós-tireoidectomia é extremamente comum no paciente portador de

CMT. Após a primeira intervenção cirúrgica 35 - 90% dos pacientes apresentam níveis detectáveis de calcitonina^{37(B)}. Nível de calcitonina < 150 pg/mL é indicativo de doença locorregional e, neste caso recomenda-se seguimento clínico periódico a cada 6-12 meses associado à ultrassonografia cervical (US) e dosagens de calcitonina e CEA^{42, 64(B)}.

Como parte da primeira avaliação é razoável solicitar, além dos exames acima, uma avaliação radiológica mais extensa com a finalidade de não só excluir a possibilidade de doença metastática à distância (improvável quando calcitonina < 150 pg/mL), mas também para a comparação com exames futuros. Estes exames já foram citados previamente.

Em caso de identificação de metástases à distância as seguintes questões devem ser abordadas:

- Qual a velocidade de progressão da doença metastática?
- O paciente é sintomático ou assintomático?
- Qual a localização das lesões metastáticas? Existem lesões que requerem intervenção mesmo que a doença metastática esteja estável (exemplos: lesões ósseas dolorosas ou com risco de fratura; doença hepática associada à diarreia ou ao hipercortisolismo; doença torácica com risco de obstrução brônquica, lesões cerebrais)
- A doença locorregional está controlada?

A velocidade de progressão da doença pode ser determinada de duas maneiras. Através de exames

radiológicos seriados utilizando os critérios aplicados para tumores sólidos RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), no qual um aumento de 20% na soma do diâmetro das lesões é considerado progressão; e/ou através do tempo de duplicação ("doubling time") (DT) dos níveis de calcitonina e/ou CEA^{31,33,64(B)}. Quanto mais rápido o DT de calcitonina, menor é o tempo de sobrevida dos pacientes^{31,33,64(B)}. Pacientes com DT de calcitonina < 6 meses apresentaram sobrevida de 25% aos 5 anos e 8% aos 10 anos; DT entre 6-24 meses, foi associado à sobrevida de 92% aos 5 anos e de 37% aos 10 anos^{33(B)}. Em pacientes com metástases à distância, mas doença assintomática e estável, a conduta mais apropriada é a observação. O tratamento somente é indicado naqueles pacientes com doença sintomática ou com evidência de progressão significativa. É importante enfatizar que, além do CMT metastático ser incurável é também, na maioria dos casos, indolente. Portanto, como estes pacientes apresentam longa sobrevida e excelente qualidade de vida, os riscos e benefícios dos tratamentos oferecidos devem ser plenamente considerados.

Recomendação

Pacientes sintomáticos e/ou com progressão significativa da doença baseada na avaliação radiológica e/ou com DT de calcitonina ou CEA em menos de 6 meses devem ser considerados para tratamento sistêmico^{33(B)}.

10. QUAL É O PAPEL DA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL E RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA NO CMT?

A quimioterapia é pouco efetiva no tratamento do CMT metastático. Desse modo, deve ser considerada apenas em casos

selecionados, naqueles pacientes que tenham progressão significativa da massa tumoral documentada durante o monitoramento periódico^{21,79}(D).

Há resposta parcial em 15% em pacientes com CMT tratados com a combinação de doxorubicina, streptozotocina, 5-FU e dacarbazina⁸⁰(B). Aproximadamente 28% dos pacientes com CMT avançado apresentam resposta parcial com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina⁸⁰(B). O tratamento com doxorubicina foi avaliado em 9 pacientes com CMT metastático: 11% apresentaram regressão parcial do tumor em 6 meses, seguidos de doença estável em 3 meses e 11% apresentaram doença estável em 7 meses e 79% demonstraram progressão da doença (entre 2 - 12 meses)⁸¹(B).

O tratamento com radioterapia também apresenta papel limitado no CMT^{82, 83}(B)⁸⁴(D). Estudos não-randomizados sustentam o uso da radioterapia coadjuvante (dose mediana de 40 Gy em 20 frações) em pacientes de alto risco de recorrência local no pós-operatório (presença de invasão extratireoidiana e doença residual pós-operatória), já que a radioterapia pode reduzir a recorrência local em 86% em 10 anos, comparada com taxa de ausência de recidiva de 52% em pacientes que não receberam radioterapia, com $p=0,049$. A radioterapia coadjuvante leva a redução do risco absoluto não significativo de 2,4% (IC 95% -26,1 até 21,3%) e NNT de 42 (IC 95% 5 até infinito)⁸⁵(B).

Outro estudo avaliou pacientes com CMT avançado (estádios IVa-IVc) submetidos à tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central e/ou cervical que

possuíam alto risco de recidiva (doença residual macro ou microscópica, invasão extratireoidiana e/ou extraganglionar, envolvimento extenso de linfonodos cervicais e/ou mediastinais) tratados com radioterapia (dose mediana 60 Gy em 30 frações) e seguidos por um período mediano de 46,5 meses (5,5 - 113 meses). A análise de Kaplan-Meier demonstrou uma sobrevida livre de recorrência local e sobrevida doença-específica em 5 anos de 87% e 62%, respectivamente. Estes achados indicam que embora a radioterapia não reduza a mortalidade, resulta em controle da recidiva da doença local e melhorando a qualidade de vida⁸³(B).

O uso da radioterapia no tratamento da doença metastática sistêmica é restrito ao tratamento paliativo da metástase óssea associada à dor ou risco de fratura⁸⁶(B), e no tratamento de hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes com envolvimento extenso do mediastino e/ou pulmões⁸⁴(D).

Recomendação

A quimioterapia convencional deve ser considerada apenas em casos selecionados, em pacientes com progressão significativa da massa tumoral documentada durante o monitoramento periódico^{21,79}(D).

A radioterapia deve ser considerada no controle da doença local⁸⁴(D). O uso da radioterapia no tratamento da doença metastática sistêmica é restrito ao tratamento paliativo da metástase óssea associada à dor ou risco de fratura⁸⁶(B), e no tratamento de hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes com envolvimento extenso do mediastino e/ou pulmões⁸⁴(D).

11. QUAL É O TRATAMENTO INDICADO PARA AS METÁSTASES NO PACIENTE PORTADOR DE CMT?

METÁSTASES HEPÁTICAS

Os sintomas associados à doença metastática no fígado incluem dor, diarreia, “flushing”, ou à síndrome de cushing (produção ectópica de ACTH). No caso do tratamento quimioterápico sistêmico ser contra-indicado ou não ter sucesso, deve-se considerar tratamentos locais como a ablação percutânea com etanol⁷⁴(B), ablação por radiofrequência⁸⁷(B) ou a embolização da artéria hepática com ou sem infusão local de quimioterapia⁷³(B).

METÁSTASES ÓSSEAS

O tratamento da metástase óssea inclui o tratamento sistêmico direcionado ao CMT e tratamentos locais para controle da dor, prevenção de fraturas e prevenção de compressão da medula. O controle da dor pode ser obtido através da cirurgia, radioterapia, bisfosfonatos e tratamentos locais como a embolização arterial, ablação por radiofrequência e vertebroplastia

Poucos estudos têm avaliado a utilização do bisfosfonatos endovenoso (pamidronato e ácido zoledrônico) no tratamento de metástases ósseas no câncer de tireoide. No entanto, uso habitual desses compostos no tratamento de metástases ósseas no câncer de mama⁸⁸(B), tem servido de base para que alguns centros preconizem o bisfosfonato como tratamento paliativo de metástases ósseas em portador de CMT, com relato de melhora da dor óssea, ($p=0,0052$), embora sem diminuição do consumo de analgésicos⁸⁹(B). Outros procedimentos locais

como embolização intra-arterial ou injeções de cimento podem ser úteis⁹⁰(B). Metástases em ossos longos com risco de fratura devem ser tratadas cirurgicamente e seguido de radioterapia caso haja doença residual⁹¹(D).

METÁSTASE PULMONAR/MEDIASTINAL

O envolvimento de linfonodos mediastinais é frequente no CMT avançado e indica, na grande maioria dos casos, que a doença é incurável. Portanto, os casos em que o envolvimento de linfonodos mediastinais é estável e sem repercussão clínica, devem ser observados e monitorados com exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais periodicamente³¹(B).

Lesões mediastinais ou pulmonares com risco de causar compressão de vias aéreas ou sangramento devem ser tratadas cirurgicamente quando possível, ou podem ser tratadas com radioterapia, ablação por radiofrequência e terapia fotodinâmica. A inserção de um stent na via aérea comprometida pode ser necessário quando a obstrução intraluminal acarreta em sintomatologia importante⁹¹(D).

METÁSTASE CEREBRAL

A metástase cerebral é incomum em portadores de CMT e pode ser tratada com radioterapia quando a doença não é cirurgicamente ressecável, ou como um complemento à cirurgia, quando presente doença residual^{92,93}(C).

Recomendação

No momento, os tratamentos disponíveis para as metástases a distancia no CMT (cirurgia,

quimioterapia, e/ou radioterapia), são paliativos, e devem ser indicados com a intenção de melhorar a qualidade de vida do portador de CMT.

12. QUANDO DEVEM SER UTILIZADOS O IODO RADIOATIVO E DOSES SUPRESSIVAS DE LEVOTIROXINA NO TRATAMENTO CMT?

Diferentemente do câncer diferenciado da tireoide que tem origem nas células foliculares, o CMT é originário das células C ou parafoliculares. Dessa forma o tratamento como iodo radioativo e/ou terapia supressiva com levotiroxina não estão indicadas no manejo do CMT⁹⁴(D).

Recomendação

O tratamento com iodo radioativo e / ou doses supressivas de levotiroxinas não estão indicados no CMT⁹⁴(D).

13. QUAIS SÃO AS PERSPECTIVAS FUTURAS PARA O TRATAMENTO DO CMT METASTÁTICO?

O foco atual para o tratamento futuro do CMT metastático é o uso de compostos que inibem a função de receptores ou quinases intracelulares⁹⁵(D). No CMT o receptor tirosina quinase do RET tem papel crítico na forma familiar, assim como em 50% dos casos esporádicos⁹⁴(D)⁹⁶(B). A proliferação celular e a produção de peptídeos ativos podem ser inibidas por moléculas que bloqueiam diretamente a atividade RET quinase ou que bloqueiam moléculas subsequentes sinalizadoras que fazem parte desta cascata de eventos intracelulares^{95,97}(D). Outros alvos terapêuticos são proteínas que estimulam o crescimento das células cancerígenas ou a formação de vasos sanguíneos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores⁹⁵(D).

Há estudos clínicos em fases iniciais (I e II) avaliando se há benefícios dos inibidores de quinase em portadores de câncer de tireoide (www.clinicaltrials.gov). Estes estudos clínicos utilizam compostos que são mais citostáticos e agem estabilizando a doença mais do que provocando redução ou remissão do tumor. A maioria dos estudos faz avaliação de resposta basando-se nos critérios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), que servem para detectar remissão completa ou parcial do tumor. Abordagens para avaliação de sobrevivência livre de progressão da doença, sobrevivência geral e qualidade de vida dos pacientes portadores de CMT metastático também são considerados.

Os primeiros resultados dos estudos clínicos baseados na utilização dessas novas drogas podem ser checados no site www.clinicaltrials.gov. As drogas estudadas incluem: Motesanibe, Sorafenibe, Sunitinibe, Vandetanib, Imatinibe, Gefitinibe, Axitinibe.

Motesanib na dose de 125 mg/d via oral por até 48 semanas teve baixa taxa de resposta objetiva de quase 2%, enquanto que 8% dos pacientes tiveram progressão da doença. Esta melhora foi mantida por até 32 semanas em 81% dos pacientes. Após 48 semanas 76% dos pacientes apresentaram diminuição das medidas tumorais. A sobrevida livre de progressão de doença foi de 48 semanas (IC 95% 43-56 semanas). Efeitos adversos incluem diarreia (41%), fadiga (41%), hipotireoidismo(29%), hipertensão (27%) e anorexia (27%)⁹⁸(C).

Em relato de um caso, ciclos de Sorafenibe 400 mg de manhã e 200 mg à noite por 28 dias, associado à Tipifarnib 200 mg duas vezes

ao dia por 21 dias iniciais dos 28 dias demonstrou em 8 semanas diminuição dos níveis de calcitonina e CEA e após 10 ciclos da associação resposta parcial por critérios RECIST, com diminuição do tumor em 46%. Até o momento esta paciente estudada não apresenta efeitos adversos com a terapia⁹⁹(C).

Gefitinib 250 mg diários por até 12 meses não resultou em resposta objetiva nem resposta parcial por critérios RECIST. O tempo de sobrevida livre de progressão foi de 3,7 meses e o tempo de sobrevida global de 17,5 meses¹⁰⁰(C).

Imatinibe 600 mg/d por até 12 meses (média de 8 meses) é bem tolerado, apesar de interrupção de tratamento por diarreia e casos descritos de náuseas, edema e erupção cutânea. No entanto, não foi observado remissão do tumor por critérios RECIST¹⁰¹(C).

Axitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia pode ser uma opção terapêutica para pacientes com doença avançada e sem indicação de radioiodoterapia ou já resistente à mesma. Apresentou resposta parcial e sobrevida livre de progressão de doença em torno de 18,1 meses. Cerca de 13% dos pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos¹⁰²(C).

Os resultados de um estudo aberto, fase 2, com Vandetanib para o tratamento do CMT localmente avançado ou metastático foi recentemente publicado¹⁰³(C). Foram avaliados 30 pacientes, sendo que 20% apresentaram resposta parcial (redução tumoral > 30%) enquanto que 53% apresentaram doença estável, indicando uma taxa de controle da doença em 73% dos casos (tempo médio de avaliação 10,2 meses).

Apesar de promissores, os estudos apresentados são ainda limitados, sendo necessária avaliação de um maior número de pacientes durante um maior tempo de seguimento. O uso combinado e/ou sequencial de agentes terapêuticos, agindo em vários alvos simultaneamente pode ser interessante visando diminuir os efeitos colaterais e as chances do tumor desenvolver mecanismos alternativos para continuar crescendo e sobrevivendo.

Recomendação

Resultados iniciais indicam que os inibidores quinases intracelulares ou inibidores do fator de crescimento endotelial vascular podem se tornar importantes alternativas terapêuticas no tratamento do CMT localmente avançado ou metastático⁹⁵(D).

REFERÊNCIAS

1. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
2. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:434-9.
3. Tommasi M, Raspanti S. Comparison of calcitonin determinations by polyclonal and monoclonal IRMAs. *Clin Chem* 2007;53:798-9.
4. Goltzman D, Potts JT Jr, Ridgway RC, Maloof F. Calcitonin as a tumor marker. Use of the radioimmunoassay for calcitonin in the postoperative evaluation of patients with medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1974;290:1035-9.
5. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:361-4.
6. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylen E, Vittaz L, Lauret C, et al. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003;13:819-22.
7. Yokoi K, Imai T, Shibata A, Hibi Y, Kikumori T, Funahashi H, et al. Mild persistent hypercalcitoninemia after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2003;50:453-8
8. Bieglmayer C, Vierhapper H, Dudczak R, Niederle B. Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:662-6.
9. Ardaillou R, Sizonenko P, Meyrier A, Vallee G, Beaugas C. Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man. *J Clin Invest* 1970;49:2345-52.
10. Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS Jr, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement. *Cancer* 1979;43:825-37.
11. Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr. Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery* 1996;119:34-9.
12. Ismailov SI, Piulatova NR. Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:357-63.
13. Henriksen JH, Schifter S, Moller S, Bendtsen F. Increased circulating calcitonin in cirrhosis. Relation to severity of disease

- and calcitonin gene-related peptide. *Metabolism* 2000;49:47-52.
14. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-5.
 15. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006;29:427-37.
 16. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-22.
 17. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2234-8.
 18. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Cao CD, Schlienger JL, Sapin R, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007;157:749-55.
 19. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984;53:278-85.
 20. Franke WG, Pinkert J, Runge R, Bredow J, Wunderlich G, Koch R. Chromogranin A: an additional tumor marker for postoperative recurrence and metastases of medullary thyroid carcinomas? *Anticancer Res* 2000;20:5257-60.
 21. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:823-37, viii.
 22. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265-73.
 23. Raffaitin P, Hamy A, Mirallie E, Meurette G, Duplessis R, Lemeunier P, et al. Prognostic factors of survival without clinical recurrences in medullary thyroid carcinoma: apropos of 52 operated cases. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;60:435-42.
 24. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:334-6.

25. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schroder S, Roher HD, Deckart H, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Investig* 1993;71:7-12.
26. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and CEA doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma, a structured meta-analysis 2010;72:534-42.
27. Bumming P, Ahlman H, Nilsson B, Nilsson O, Wångberg B, Jansson S. Can the early reduction of tumour markers predict outcome in surgically treated sporadic medullary thyroid carcinoma? *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:699-703.
28. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Molne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:2093-7.
29. Chow SM, Chan JK, Tiu SC, Choi KL, Tang DL, Law SC. Medullary thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2005;11:251-8.
30. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2875-81.
31. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537-42.
32. Peixoto Callejo I, Americo Brito J, Zagalo CM, Rosa Santos J. Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Clin Transl Oncol* 2006;8:435-43.
33. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
34. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? *Surgery* 2006;139:28-32.
35. Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, Feinmesser R, Peretz H, Shimon I, et al. Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. *Thyroid* 2007;17:549-56.
36. Chen MH, Chang CC, Huang TS, Tsai KS, Chen MH, Huang SH, Chang TC. Factors affecting long-term survival of Taiwanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2003;102:73-8.
37. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, et al.

- Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. *Thyroid* 1998;8:517-23.
38. Punaes MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid* 2008;18:1261-8.
39. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105-13.
40. Toledo SP, dos Santos MA, Toledo RA, Lourenco DM Jr. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:59-70.
41. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029-34.
42. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890-9.
43. Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:818-24.
44. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4185-90.
45. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:403-9.
46. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000;10:919-22.
47. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Punaes MK, Vieira JG, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008;18:895-9.
48. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2115-8.
49. Siqueira D, Rocha AP, Punaes MK, Maia AL. Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in washout fluid from fine

- needle aspiration of cervical lymph node. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:479-81.
50. Engelbach M, Gorges R, Forst T, Pfutzner A, Dawood R, Heerdt S, et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1890-4.
51. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
52. Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 1978;188:377-83.
53. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54.
54. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, de Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ, et al. ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med* 2008;49:524-31.
55. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N, Hirokawa M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid* 2007;17:635-8.
56. 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.
57. You YN, Lakhani V, Wells SA Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 2007;205:S45-8.
58. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006;94:737-47.
59. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990;212:395-400.
60. Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. Detection of occult medullary thyroid cancer recurrence with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-PET and PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2007;9:72-7.
61. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, Champion L, Ansquer C, Rousseau C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with

- medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4590-7.
62. Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, Chiofalo MG, Caraco C, Mozzillo N, et al. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:225-31.
63. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1604-9.
64. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239-46.
65. Shulkes A, Fletcher DR, Rubinstein C, Ebeling PR, Martin TJ. Production of calcitonin gene related peptide, calcitonin and PTH-related protein by a prostatic adenocarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:387-93.
66. Jenkins PJ, Satta MA, Simmgen M, Drake WM, Williamson C, Lowe DG, et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:747-51.
67. Hanna FW, Ardill JE, Johnston CF, Cunningham RT, Curry WJ, Russell CF, et al. Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol* 1997;152:275-81.
68. Rambaud JC, Jian R, Flourie B, Hautefeuille M, Salmeron M, Thuillier F, et al. Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. *Gut* 1988;29:537-43.
69. Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:261-9.
70. Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:983-8.
71. Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, et al. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;33:261-9.
72. Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff K, et al. Selective arterial chemoembolization for

- hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:986-93.
73. Fromigue J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496-9.
74. Isozaki T, Kiba T, Numata K, Saito S, Shimamura T, Kitamura T, et al. Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Intern Med* 1999;38:17-21.
75. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955-62.
76. Bourlet P, Dumoussat E, Nasser S, Chabrot P, Pezet D, Thieblot P, et al. Embolization of hepatic and adrenal metastasis to treat Cushing's syndrome associated with medullary thyroid carcinoma: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1052-5.
77. Winkquist EW, Laskey J, Crump M, Khamisi F, Shepherd FA. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. *J Clin Oncol* 1995;13:157-64.
78. Mure A, Gicquel C, Abdelmoumene N, Tenenbaum F, Francesc C, Travagli JP, et al. Cushing's syndrome in medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:180-5.
79. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122-9.
80. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000;83:715-8.
81. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP 3rd. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 1994;73:432-6.
82. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801.
83. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer—local disease

- control in the modern era. *Head Neck* 2008;30:883-8.
84. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:497-509.
85. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305-10.
86. Masala S, Manenti G, Roselli M, Mammucari M, Bartolucci DA, Formica V, et al. Percutaneous combined therapy for painful sternal metastases: a radiofrequency thermal ablation (RFTA) and cementoplasty protocol. *Anticancer Res* 2007;27:4259-62.
87. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007;142:10-9.
88. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.
89. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1586-90.
90. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoje GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3184-9.
91. Bezjak A. Palliative therapy for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:138-47.
92. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356-62.
93. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. *J Neurooncol* 2009;93:355-9.
94. Maia AL, Gross JL, Punaes MK. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:725-34.
95. Santarpia L, Ye L, Gagel RF. Beyond RET: potential therapeutic approaches for advanced and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2009;266:99-113.
96. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene

- mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:682-7.
97. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem* 2006;281:33577-87.
98. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794-801.
99. Hong D, Ye L, Gagel R, Chintala L, El Naggar AK, Wright J, et al. Medullary thyroid cancer: targeting the RET kinase pathway with sorafenib/tipifarnib. *Mol Cancer Ther* 2008;7:1001-6.
100. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:317-23.
101. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2007;157:215-20.
102. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708-13.
103. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.

