Câncer Medular de Tireoide: Tratamento

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

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Tincani AJ, Teixeira GV, Tavares MR, Hojaij FC, Araújo PPC, Maia AL, Ward LS, Kimura ET, Del Negro A, Friguglieti CUM, Cernea C, Montenegro F, Dias FL, Corrêa LAC, Kulcsar MAV, Pedruzzi P, Santos RO, Puñales MK, Caldas G, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr. J, Stein AT, 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:
thyroid gland thyroid nodules; thyroid neoplasm; carcinoma, medullary; RET protein, human = medullary thyroid cancer; thyroid/surgery; surgery (subheading), thyroidectomy; fine neddle aspiration; neoplasm metastasis, neck dissection; lymph node excision; recurrence; pheochromocytoma; oncogene proteins; proto-oncogenes proteins c-ret; multiple endocrine neoplasia; postoperative complication; diagnosis, differential; disease-free survival; follow-up studies.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO 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:
A diretriz de tratamento do câncer medular de tireoide reuniu cirurgiões especialistas na área de doenças da tireoide para apresentar o que existe de mais avançado na condução terapêutica desta neoplasia, descrevendo suas características patológicas, marcadores tumorais, anormalidades genéticas e exames propedêuticos, que ajudam a identificar a doença pré-clínica e também familiar, tornando o tratamento selecionado e individualizado.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

Introdução

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é originário das células parafoliculares ou também chamadas de células C, que derivam da crista neural, e produzem calcitonina. São neoplasias raras, correspondendo a 4%-10% das neoplasias malignas da glândula tireoide, com uma sobrevida em 10 anos em torno de 75%[1](B). Sua abordagem para tratamento é diferente dos carcinomas bem diferenciados da tireoide. Esta doença pode se apresentar de diferentes formas, incluindo os casos esporádicos e também os associados à mutação do gene RET, como parte de uma doença autossômica dominante em 20%-25% dos casos[2](B).

1. Como deve ser realizada a avaliação pré-operatória e estadiamento clínico do doente portador de CMT?

Após diagnóstico confirmado de CMT através da punção por agulha fina (PAAF), o paciente deve ser submetido à ultrassonografia cervical (US) que deve incluir o compartimento central, lateral de ambos os lados e mediastino superior, para diagnóstico de possíveis linfonodos acometidos, além de avaliar toda a glândula[3,4](B).

A calcitonina sérica deve ser dosada[5](B) assim como o CEA e o cálcio sérico[6](B). A análise da mutação *RET,* quando acessível, tem grande valia[7](**D**). A avaliação do exame molecular do protooncogene *RET* é indicada em todos os pacientes portadores de CMT[7](**D**)[8](B). Além de poder identificar formas familiares, pode-se tomar condutas diagnósticas, terapêuticas e aconselhamento genético[8](B). Tomografia computadorizada de pescoço, tórax e abdome devem ser realizadas na presença de linfonodos positivos no pescoço ou calcitonina acima de 400 pg/ml. Pacientes com níveis de calcitonina entre 150 a 400 mg/ml devem ser considerados como suspeitos para doença metastática linfonodal e/ou à distância, portanto devem ser avaliados nesse sentido[9,10](B).

A pesquisa de feocromocitoma deve ser incluída nos pacientes com suspeita ou comprovação de neoplasia endócrina tipo 2, tanto A como a B (NEM 2A,B) para não incorrer nos sérios transtornos que possam advir dos pacientes sem diagnóstico prévio desta esta doença[4,9,11](B).

Recomendação

A avaliação pré-operatória e o estadiamento clínico do doente com diagnóstico prévio de CMT devem ser realizados com ultrassonografia cervical[3](B), dosagem da calcitonina sérica[5](B), CEA e cálcio sérico[6](B). Quando possível, realizar a análise da mutação *RET*[8](B). Outros exames de imagens como tomografia computadorizada de pescoço, tórax e abdome, devem ser realizados se linfonodos cervicais positivos ou calcitonina maior que 400pg/ml[10](B). A pesquisa de feocromocitoma deve ser realizada na suspeita de NEM tipo 2[11](B).

2. Como deve ser realizado o tratamento cirúrgico do paciente portador de CMT restrito à glândula da tireoide?

O principal tratamento dos pacientes portadores de CMT é a tireoidectomia total associando-se, na maioria das vezes, o esvaziamento do compartimento central do pescoço[1,2](B). A indicação do esvaziamento lateral deve ocorrer na presença ou suspeita de metástase linfonodal[1,2](B)[12](D). A tireoidectomia total com esvaziamento cervical central eletivo deve ser realizada na presença de nódulo em tireoide acima de 5 mm à ultrassonografia e com confirmação citológica. Exames adicionais podem decidir a favor ou contra o esvaziamento central profilático, como a ultrassonografia seguida de PAAF e a dosagem sérica da calcitonina. A presença de calcitonina basal > 40 pg/mL pode indicar maior risco de metástase locorregional[2](B). Se esta estiver acima de 150 pg/mL, a presença de metástase à distância deve ser sempre pesquisada[2,10,13,14](B). A realização do esvaziamento central pode diminuir o risco de recidiva neste compartimento e ainda diminuir a ocorrência de invasão do nervo laríngeo recorrente e de estruturas nobres do pescoço (esôfago, laringe, traqueia e grandes vasos) pelo tumor[2,10,13,14](B).

Recomendação

O tratamento cirúrgico do CMT restrito somente à glândula deve ser a tireoidectomia total. O tratamento dos linfonodos cervicais e tipo de esvaziamento a ser realizado dependerão da presença ou suspeita de linfonodos comprometidos. Exames adicionais de ultrassonografia, PAAF e a dosagem da calcitonina podem ajudar a decidir a favor ou não do esvaziamento central apenas ou combinado ao lateral[2](B).

3. Qual é a opção de tratamento cirúrgico de paciente portador de CMT com doença locorregional presente no diagnóstico pré-operatório?

Na presença de doença locorregional, a tireoidectomia total é indicada associando-se o esvaziamento dos linfonodos do compartimento central[2](B)[12](D).

O esvaziamento linfonodal lateral é indicado na presença ou suspeita de metástase. Nos casos suspeitos, os exames de imagem podem ajudar este diagnóstico confirmando-se com a PAAF e citologia nos linfonodos[12](D)[14](B). Há controvérsias sobre o benefício do esvaziamento lateral profilático, na presença de metástase somente no compartimento central[12](D). Porém, deve-se realizar esvaziamento lateral seletivo do compartimento quando houver metástase identificada[2](B).

A cura bioquímica diminui 50% quando a calcitonina basal é superior a 300 pg/mL no pré-operatório e quando o tumor primário é maior que 10 mm. Cerca de 38% dos doentes submetidos a procedimento extenso não são curados, o que sugere a presença de metástase à distância[10](B). Na presença de metástase para linfonodos, a cura é alcançada somente em 10% a 40% dos casos[15](B).

Recidivas acontecem em 3,3% dos doentes com calcitonina basal normal após o tratamento seguidos por 0,7 a 7,5 anos[16](B). Na presença de doença avançada localmente ou metástase à distância, deve-se indicar um procedimento menos agressivo, visando manter o controle local da doença, preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides[2](B)[12](D).

Recomendação

Na presença de doença locorregional, a tireoidectomia total é indicada associando-se o esvaziamento dos linfonodos do compartimento central. O esvaziamento linfonodal lateral é indicado na presença ou suspeita de metástase a estes linfonodos[2](B). Na presença de doença avançada localmente e/ou metástase à distância, deve-se indicar um procedimento menos agressivo, visando manter o controle local da doença, mas preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides[2](B).

4. Qual é a opção de tratamento no paciente com diagnóstico de câncer medular da tireoide após a tireoidectomia?

Quando o diagnóstico de CMT é realizado após o procedimento de hemitireoidectomia, em função da possibilidade de doença multifocal em casos esporádicos em torno de 19% e nos hereditários em 90%[14](B), sugere-se a indicação de complementação da tireoidectomia. Obviamente, antecedendo o procedimento, a doença deve ser estadiada com dosagem sérica de calcitonina, CEA, ultrassonografia de pescoço, radiografia de tórax, e dependendo tomografia computadorizada de pescoço, tórax e abdome, além de teste genético para detecção de mutação do gene *RET*[5,6,8-10](B).

Na presença de hiperplasia de células C associada no exame anatomopatológico inicial, multifocalidade do CMT, comprometimento de margens cirúrgicas pelo tumor, extensão extratireoidea, suspeita ou confirmação de metástase linfonodal em compartimento central ou lateral do pescoço, mutação genética de *RET* presente, nível sérico de calcitonina elevado (acima do limite superior do teste utilizado), deve-se indicar a totalização da tireoidectomia, com esvaziamento cervical seletivo nível VI (compartimento central)[12](D), em função dos elevados índices de metástase linfonodal regional[13](B). Na ausência destes fatores enumerados anteriormente, pode-se sugerir o acompanhamento clínico do doente, sem procedimento cirúrgico adicional[12](D).

Quando a cirurgia inicial consta de tireoidectomia total, a abordagem adicional com reintervenção cirúrgica de linfonodos cervicais, determinando a realização de esvaziamento seletivo de compartimento central ou seletivo/radical de compartimento lateral, estará na dependência também dos fatores citados anteriormente, principalmente se os níveis de calcitonina estiverem elevados e os exames de imagem revelarem metástase regional[17](B). Se inicialmente há tumor unilateral intra-

tireoideano, haverá 81% de metástases linfonodais ipsilaterais; nos casos de tumores bilaterais, 71% de metástases ipsilateral ao tumor maior e 49% de metástases contralateral[13](B).

Recomendação

Na presença de diagnóstico de CMT após a tireoidectomia total, deve-se indicar a totalização da tireoidectomia, com esvaziamento cervical seletivo nível VI (compartimento central)[12](D), em função dos elevados índices de metástase linfonodal regional[13](B). Em poucos casos, na presença de exames com ausência de doença[5,6,8-10](B), pode-se sugerir o acompanhamento clínico do doente, sem procedimento cirúrgico adicional[12](D).

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

Na ausência de hiperparatireoidismo, as paratireoides, especialmente as inferiores, podem ser removidas acidentalmente ou ter sua vascularização comprometida durante a tireoidectomia, sendo este risco aumentado no esvaziamento do compartimento central. Tecido normal deve ser preservado no local de origem, sempre que possível. Caso haja risco de desvascularização, a glândula deve ser transplantada para o músculo esternocleidomastoideo, em portadores de mutações com baixo risco de hiperpartireoidismo. Caso haja maior risco de hiperparatireoidismo, como na presença de mutação relacionada a NEM tipo 2A, o implante deve ser realizado no antebraço não-dominante[18,19](B).

Na presença de hiperparatireoidismo sem procedimento prévio no pescoço, durante a tireoidectomia, o tratamento pode ser feito com a retirada apenas da(s) glândula(s) macroscopicamente alterada(s), seguida de implante no antebraço, ou, pode ser a paratireoidectomia subtotal, ou também, a paratireoidectomia total, ambas com implante no antebraço[19-22](B). Em pescoço previamente tratado para carcinoma medular, é imperioso a prévia identificação por imagem da paratireoide acometida por exame de ultrassonografia, pesquisa com sestamibe por medicina nuclear ou tomografia computadorizada. Geralmente é indicada a paratireoidectomia com implante no antebraço[12](D).

Recomendação

Na ausência de hiperparatireoidismo pré-operatório, a preservação das glândulas paratireoides *"in situ"* é sempre desejável. Se removidas acidentalmente ou quando existe risco de desvascularização, as mesmas devem ser transplantadas para o músculo esterno-cleidomastoideo[18](B).

Na presença de hiperparatireoidismo pré-operatório e principalmente nos casos de NEM tipo 2A, há necessidade de identificar previamente por imagem qual paratireoide está acometida, para realizar paratireoidectomia subtotal ou total, com implante da glandular no antebraço não-dominante[19](B).

6. Paciente assintomático diagnosticado como portador de CMT através de exame genético deve ser submetido a qual abordagem cirúrgica?

Deve ser realizada a tireoidectomia total profilática sem o esvaziamento cervical em indivíduos com mutação no gene *RET* relacionadas à NEM tipo II[12](D)[14,21](B). Ainda

há controvérsias sobre qual o melhor momento para esta cirurgia, mas há consenso que deve ser precoce. Clinicamente indicada com idade entre três e cinco anos em portadores de mutação do gene *RET* relacionada à NEM IIB e antes de um ano de idade, quando não há evidência de nódulo à ultrassonografia, e quando a calcitonina basal está inferior a 40 pg/mL[8,23,24](B). Utilizando-se os conhecimentos genéticos, podem-se classificar pacientes em portadores de mutações de maior risco (códon 918), mutações de alto risco (códons 609, 611, 618, 620, 630 e 634) e portador de menor alto risco de mutações (códon 768, 790, 791, 804 e 891). A cirurgia é indicada antes de um ano de idade para mutações de maior risco, antes dos cinco anos para mutações de alto risco e entre 5-10 anos para portadores de mutações de menor alto risco[25](B).

A tireoidectomia total com esvaziamento cervical central eletivo é realizada na presença de nódulo tireoideo com mais de 5 mm à ultrassonografia ou calcitonina basal > 40 pg/mL devido ao aumento do risco de metástases linfáticas regionais. Exames adicionais devem ser indicados para decidir a favor ou contra o esvaziamento central profilático. Quando a calcitonina está acima de 150 pg/mL, metástase à distância deve ser pesquisada com cuidado[2,10,13,14](B). Existem outras possibilidades de aumento da calcitonina, como uso de medicamentos e ainda outras doenças tireoidianas ou não[26](D). O esvaziamento central pode diminuir o risco de recidiva central e de invasão do nervo recorrente e do esôfago por tumor.

Recomendação

Paciente assintomático e com diagnóstico de CMT através de exame genético deve ser tratado cirurgicamente através da tireoidectomia total profilática, sem esvaziamento do compartimento central[21](B). O momento para realização deste procedimento ainda é controverso[23-25](B). A indicação do esvaziamento de compartimento central e/ou lateral ocorrerá dependendo da apresentação inicial da doença como nódulo de tireoideo com mais de 5 mm à ultrassonografia ou calcitonina basal > 40 pg/mL[23](B).

7. Paciente com diagnóstico de CMT e com doença metastática à distância, qual abordagem cirúrgica deve ser feita?

A cura bioquímica, em determinadas situações do CMT, não poderá ser alcançada[27](B). Esse controle diminui 50% quando a calcitonina basal é superior a 300 pg/mL no pré-operatório e quando o tumor primário é maior que 10 mm. Cerca de 38% dos doentes submetidos a procedimento extenso não são curados bioquimicamente, o que sugere a presença de metástase à distância[10](B). Na presença de metástase para linfonodos, a cura é alcançada em 10% a 40% dos casos[15](B). Quando a calcitonina está acima de 150 pg/mL, a metástase à distância deve ser pesquisada atentamente[13,14,28,29](B). Recidivas acontecem em 3,3% dos doentes com calcitonina basal normal após o tratamento seguidos por 0,7 a 7,5 anos[16,29](B). Todos esses dados apontam claramente para o caráter sistêmico do CMT. Diante disso, pacientes com metástases à distância devem ter o tratamento cirúrgico centrado no controle local e na sua qualidade de vida.

Recomendação

Paciente com doença avançada localmente ou metástase à distância deve ser tratado com procedimentos cirúrgicos menos agressivos,

visando manter controle local da doença, preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides e evitando complicações hemorrágicas por invasão de estruturas vasculares[12](D).

8. Quando indicar o esvaziamento linfático mediastinal no CMT?

O esvaziamento eletivo do compartimento central é indicado para portadores de CMT não avançado[10,24](B). O esvaziamento central pode diminuir o risco de recidiva central e de invasão do recorrente e do esôfago por tumor[14](B). O que nós chamamos de compartimento central (região localizada entre as carótidas, com limite superior no osso hioide e inferior no tronco braquiocefálico) já compreende o mediastino superior. Esse procedimento é realizado através da mesma cervicotomia que se faz para a tireoidectomia. Entretanto, quando falamos do mediastino, gostaríamos de focar a situação de se fazer uma esternotomia para abordar o mediastino todo. Pensando nessa extensão, algumas considerações devem ser feitas: a extensão do tratamento cirúrgico do CMT permanece controversa[14](B), existe pouca evidência que as metástases no compartimento central possam predizer doença nos compartimentos laterais e no mediastino inferior[2,14](B) e, são alcançados baixos índices de diminuição de calcitonina na presença de metástases linfonodais[8,25](B)[26](D). Assim, em todo procedimento padrão para essa doença realiza-se um esvaziamento mediastinal parcial, já suficiente, sem a necessidade de esternotomia[13](B)[30](A). Entretanto se, por meio da tomografia computadorizada se evidenciar a presença de doença linfonodal em mediastino médio ou inferior e, não houver doença avançada localmente ou metástase à distância[3](B), deve ser realizado esvaziamento linfonodal desse compartimento através da esternotomia[12](D)[13,31](B).

Recomendação

É conduta realizar o esvaziamento mediastinal parcial, sem necessidade de esternotomia no CMT[13](B). Na presença de metástase linfonodal no mediastino médio ou inferior, deve ser realizado esvaziamento linfonodal desse compartimento através da esternotomia, desde que não haja doença sistêmica ou localmente avançada[13,31](B).

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

O paciente com diagnóstico de feocromocitoma e CMT deve ser submetido à adrenalectomia antes da operação cervical[12,32](D).

Mesmo que a ocorrência de feocromoctomia seja improvável em portadores de CMT sem NEM 2, acredita-se que seja crítica a identificação deste tumor antes da operação da tireoide, pois são graves as complicações advindas da falta do diagnóstico pregresso do feocromocitoma. Assim, recomenda-se a pesquisa de feocromocitoma também nestes casos[12,32](D). Já no paciente com suspeita de Neoplasia Endócrina tipo 2 (NEM 2), a pesquisa de feocromocitoma é obrigatória[12,32,33](D).

A pesquisa de feocromocitoma inclui a pesquisa de metanefrinas, normetanefrinas, e de catecolaminas plasmáticas e urinárias (noradrenalina e adrenalina) no plasma e na urina de 24 horas[12](D). A dosagem de ácido vanilmandélico na urina pode ser útil, mas parece ser menos sensível que as metanefrinas, que, porém, são menos específicas[34](D).

Os exames de imagem (tomografia ou ressonância magnética do abdome) devem ser utilizados de acordo com a positividade dos testes bioquímicos, exceto numa rara necessidade de exclusão urgente do diagnóstico de feocromocitoma[12](D). Outro método é a cintilografia com meta-iodo-benzil-guanidina[34](D).

Recomendação

Paciente com diagnóstico de feocromocitoma e CMT deve ser submetido à adrenalectomia antes da operação da tireoide. É necessária a investigação para confirmar ou descartar o feocromocitoma antes da operação cervical[12,34](D).

10. Quais são as medidas paliativas no tratamento cirúrgico do CMT avançado?

Entende-se como doença avançada aquela que invade estruturas cervicais, ocasionando inoperabilidade do paciente e/ou presença de metástases à distância. A cirurgia é o tratamento principal no CMT, tanto na presença de recidivas local como regional. A sua extensão vai depender do tipo de procedimento previamente realizado e de sua localização[35](D).

Na ausência de metástases à distância o tratamento com radioterapia externa no pescoço ou mediastino pode ter seu papel[36](D), apesar de alguns autores não a indicarem por não a considerarem como tipo de tratamento[37](D).

Pode-se indicar a radioterapia para estabilização da doença por longos períodos e, quando há elevação persistente da calcitonina, apesar de terem tido uma cirurgia adequada, também pode haver indicação para diminuição do risco de doença locorregional[38,39](B).

Os pacientes com doença avançada e invasão de estruturas cervicais, como faringe, laringe, esôfago e grandes vasos (carótidas e vasos mediastinais), são considerados como inoperáveis pela alta morbidade e mortalidade cirúrgica, além da incurabilidade dos mesmos[39](B). Aproximadamente 20% dos casos de CMT esporádicos, podem se apresentar com metástases à distância no momento de seu diagnóstico[40](A). Isto pode incorrer em uma doença agressiva com alto índice de óbito, mas também podem ocorrer em casos de doença indolente[41](B). Em casos incuráveis, reoperações das lesões sintomáticas melhoram o quadro, principalmente quando há comprometimento de vias aéreas ou vascular[42](B). O tempo médio entre a tireoidectomia total inicial e a cirurgia paliativa é de 5,8 anos ± 1,5 anos, sem taxa de mortalidade perioperatória e com morbidade limitada à lesão de nervo laríngeo recorrente. Todos pacientes têm alívio dos sintomas, com média de sobrevivência livre dos novos sintomas de 8,1 anos[42](B). Na presença de doença causando obstrução de vias aerodigestivas, muitas vezes, se torna necessária a realização de medidas paliativas, como traqueostomia, para permeabilização das vias aéreas, e gastrostomia, para alimentação do paciente portador de obstrução de faringe e/ou esôfago, apesar de reações adversas em 5% neste último caso[39,43](B).

Recomendação

As medidas paliativas cirúrgicas para o CMT de caráter invasivo e avançado são feitas com reoperações na região cervical[42](B), com intuito de melhora sintomática do paciente que apresentam obstrução aérea, vascular ou digestiva[43](B).

Conflito de interesse

Teixeira GV: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósios patrocinado pela empresa Johmédica.

Referências

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. Cancer 1998;83:2638-48.

2. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. Eur J Surg Oncol 2007;33:493-7.

3. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World J Surg 2008;32:1552-8.

4. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical managemente of patientes with thyroid cancer. Surgery 2003;134:946-54.

5. Hasselgren M, Hegedus L, Godballe C, Bonnema SJ. Benefit of measuring basal serum calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma in a Danish population with a high prevalence of thyroid nodules. Head Neck 2009 18 [Epub ahead of print]

6. Giraudet LA, 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.

7. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA 1996;276:1575-9.

8. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, Wloch J, Lisowska K, Krassowski J, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. J Clin Oncol 2001;19:1374-80.

9. 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.

10. 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.

11. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 1993;363:458-60.

12. 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.

13. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. Ann Surg 1999;229:880-7.

14. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. Surgery 2001;130:1044-9.

15. Tavares MR, Michaluart P Jr, Montenegro F, Arap S, Sodre M, Takeda F, et al. Skip metastases in medullary thyroid carcinoma: a single-center experience. Surg Today 2008;38:499-504.

16. 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.

17. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1999;230:697-707.

18. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells Jr SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. Ann Surg 1996;223:472-8.

19. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, Wells SA Jr, Lairmore TC. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Surgery 1996;120:966-73.

20. O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Surgery 1993;114:1031-7.

21. 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 200515;353:1105-13.

22. van Heerden JA, Kent RB 3rd, Sizemore GW, Grant CS, ReMine WH. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. Surgical experience. Arch Surg 1983;118:533-6.

23. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. Eur J Endocrinol 2006;155:229-36.

24. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. Surgery 2007;142:1003-10.

25. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary

medullary thyroid carcinoma. World J Surg 2007;31:957-68.

26. Toledo RA. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. In: Martins MA CF, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL, editors. Clínica Médica: São Paulo Manole; 2009. p. 388-404.

27. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69:497-505.

28. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H Jr, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. Pediatrics 1982;70:263-7.

29. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. Cancer 2000;88:1909-15.

30. Machens A, Hofmann C, Hauptmann S, Dralle H. Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results. Eur J Endocrinol 2007;157:85-93.

31. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. Ann Surg 2007;246:815-21.

32. Toledo SP, dos Santos MA, Toledo R de A, 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.

33. Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma—update and present management controversies. Ann R Coll Surg Engl 2006;88:433-8.

34. Pereira M. Clinica Médica. São Paulo: São Paulo Manole; 2009. p. 259-69.

35. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. Surg Oncol Clin N Am 2008;17:439-59, x.

36. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:299-310.

37. Simpson WJ. Radioiodine and radiotherapy in the management of thyroid cancers. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:509-21.

38. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. Thyroid. 2001;11:1161-8.

39. 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.

40. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H, Hiai H. Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. Oncogene 1988;3:571-8.

41. Ishizaka Y, Itoh F, Tahira T, Ikeda I, Sugimura T, Tucker J, et al. Human ret proto-oncogene mapped to chromosome 10q11.2. Oncogene 1989;4:1519-21.

42. Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, Bulkley GB.Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. Ann Surg 1998;227:887-95.

43. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, et al. Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. Chir Ital 2004;56:501-8.