



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Carcinoma Medular da Tiroide

Rui Afonso Alves da Silva Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.^a Celestina Blanco Torres

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

Este trabalho é dedicado às três pessoas que me acompanham desde sempre, os meus pais e a minha irmã.

Não teria alcançado esta fase sem eles. A educação que me proporcionaram torna-me humano. O seu alcance tornou-se o meu ponto de partida para o futuro, no qual será recíproco o prazer de estarmos juntos e caminharmos ligados para um amanhã com brio.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à minha orientadora, Dr.^a Celestina Blanco Torres, por ter aceite o cargo e por se ter disponibilizado para participar ativamente no desenvolvimento do tema.

Agradeço aos meus pais, Isabel e Germano Carvalhal, pelo apoio e palavras de força nos momentos de desânimo. Cada passo foi apoiado e nunca desequilibrado.

À minha irmã, *Xica* Carvalhal, por ser a grande impulsionadora e assistente deste trabalho, em todas as páginas escritas e palavras erradas tornadas corretas. Por outro lado, e principalmente, por todos os arrufos que, erroneamente, não lhe dei razão e, todavia, nos tornou mais unidos.

Ao meu primo, *Jonny*, por ser um local de abrigo incondicional, por conhecer as minhas lágrimas e os meus sorrisos.

Agradeço a toda a minha família não mencionada, que dedicou uma tanta porção de empenho, seja com um almoço ou uma conversa de futebol, impulsionando o meu desejo de vir a fazer parte do futuro médico deles.

Aos meus amigos, que sabem o quanto significaram em todos os passos da minha vida, *inclusive* no meu percurso académico, e me deixarem fazer parte de todos os vossos momentos.

À *Gabi*, porque aguentou todos os meus defeitos e salientou as virtudes. Agradeço o sentido de responsabilidade que me incutiu, mas sobretudo os bons momentos e sorrisos que tivemos, que me fazem ganhar ímpeto para o futuro.

Resumo

O carcinoma medular da tireoide, definido em 1959 por Hazard e Hawk, como um tumor sólido com presença de amiloide, distinto de tumores papilares, corresponde a 1-2% dos carcinomas da tireoide e pode ocorrer de duas formas, esporádica e hereditária. A forma esporádica é a mais frequente, contando com aproximadamente 75% dos casos e uma reduzida predominância no sexo feminino, contrariamente à forma hereditária que não apresenta predominância de sexo. O carcinoma pode aparecer em qualquer faixa etária, porém a forma esporádica apresenta predominância na 5ª década, enquanto na forma hereditária o pico é na 2ª e 3ª década.

O carcinoma medular da tireoide hereditário é transmitido de modo autossômico dominante, com uma penetrância aproximada a 100%. Assim como na forma esporádica, é uma patologia maioritariamente provocada por uma mutação no gene *RET*, contudo ocorre simultaneamente com outras neoplasias endócrinas como parte da síndrome neoplasias endócrinas múltiplas, ou de forma isolada, sendo designado como carcinoma medular da tireoide familiar.

O diagnóstico precoce é fundamental. Porém, no passado era apenas possível quando da presença de sintomas, espelhando uma doença avançada, enquanto atualmente a realização de punção aspirativa por agulha fina, doseamento sérico de marcadores e genotipagem permitem uma prematuridade no diagnóstico e abordagem posterior muito mais individualizada.

A relação genótipo-fenótipo está estabelecida, permitindo identificar o risco de doença através da mutação, possibilitando a abordagem personalizada caso a caso. O diagnóstico e categorização de risco permitem atualmente um tratamento precoce, sendo de notar que nos casos hereditários, a cirurgia profilática permite uma taxa de sobrevida idêntica à população geral. Nos casos avançados, apenas a *targeted therapy* tem tido sucesso, já com dois fármacos aprovados, mas sem nunca alcançarem a remissão completa.

Métodos: Pesquisa de artigos científicos, guidelines e consensos das bases PubMed, Scielo e Google Scholar.

Palavras-chave: Carcinoma Medular da Tireoide, MEN2A, MEN2B, CMTF, Calcitonina, Inibidores da Tirosina Cinase.

Abstract

The medullary thyroid carcinoma, defined in 1959 by Hazard and Hawk as a solid tumor with presence of amyloid, distinct from papillary tumors, represents 1-2% of all thyroid carcinomas and can occur in two forms, sporadic and hereditary. The sporadic form is the most frequent, accounting for approximately 75% of all cases, while also displaying a slight female predominance, contrary to the hereditary form which doesn't present predominance of either sex. The carcinoma can appear at any age; however, the sporadic form occurs predominantly in the fifth decade and the hereditary form in the second and third decade.

Hereditary medullary thyroid carcinoma is transmitted through a dominant autosomal pattern, with a penetrance of almost 100%. As in the sporadic form, it is mainly caused by a mutation in the *RET* gene and develops alongside other endocrine neoplasia as a part of the multiple endocrine neoplasia syndrome, or isolated, being designated as familial medullary thyroid carcinoma.

An early diagnosis is essential. In the past, this was only possible at onset of symptoms, which typically meant an advanced stage of the disease. However, recently developed techniques such as fine-needle aspiration, the dosing of markers and genotyping, have allowed a faster diagnosis as well as a much more specialized approach and follow-up.

The genotype-phenotype relation is well established, allowing the identification of the disease's risk through the present mutation. Diagnosis and risk categorization currently allow a timely treatment. To be noted that in the hereditary cases prophylactic surgery grants a survival rate identical to that of the general population. In more advance cases, only targeted therapy has been successful, with two drugs already having been approved for treatment. Complete remission however, has not yet been achieved.

Methods: Research of scientific articles, guidelines and consensos from PubMed, Scielo and Google Scholar.

Keywords: Medullary Thyroid Carcinoma, NEM2A, NEM2B, CMTF, Calcitonin, Tyrosine-Kinase Inhibitors

Índice

DEDICATÓRIA	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE SIGLAS/ACRÓNIMOS	X
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	11
ENQUADRAMENTO HISTÓRICO	11
EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO	12
1) <i>NEM2A</i>	13
2) <i>NEM2B</i>	14
3) <i>CMTF</i>	14
CAPÍTULO 2 - PATOLOGIA DO CMT	15
ANATOMIA E FISILOGIA	15
<i>Células Parafofoliculares C</i>	16
PATOGENIA DO CMT	17
<i>Aspetos Moleculares</i>	17
<i>Aspetos Bioquímicos</i>	21
<i>Características Patológicas</i>	22
<i>Correlações Genótipo-Fenótipo</i>	23
CAPÍTULO 3 - CLÍNICA DO CMT	26
DIAGNÓSTICO	26
<i>Apresentação Clínica</i>	26
<i>Métodos de Diagnóstico</i>	28
TRATAMENTO	33
<i>Abordagem Cirúrgica</i>	33
<i>Doença Persistente ou Recidivante</i>	37
<i>Doença Localmente Avançada ou Metastática</i>	38
<i>Abordagem não cirúrgica</i>	39
PROGNÓSTICO	43

CAPÍTULO 4 - CONCLUSÃO.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
ANEXO A	49

Lista de Figuras

FIGURA 1- RELAÇÃO ANATÓMICA DA TIROIDE	15
FIGURA 2 - PREVALÊNCIA DO TIPO DE MUTAÇÃO ENCONTRADA NO CMT ESPORÁDICO	19
FIGURA 3 - ATIVAÇÃO DO RECETOR RET.	20
FIGURA 4 - LOCALIZAÇÃO DAS MUTAÇÕES NA PROTEÍNA RET, NO CMT HEREDITÁRIO	24
FIGURA 5 - SEQUÊNCIA DIAGNÓSTICA DO CMT	28
FIGURA 6 - SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO DO CMT.....	37

Lista de Tabelas

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DOS NÓDULOS MALIGNOS DA TIROIDE	12
TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DO CMT	13
TABELA 3: FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES NO <i>RET</i> , NO CMT HEREDITÁRIO	23
TABELA 4: LISTA DE SINAIS E SINTOMAS DO MEN2B E SUA FREQUÊNCIA	27
TABELA 5: RISCO DE CMT AGRESSIVO CONSOANTE A MUTAÇÃO PRESENTE, PELA ATA.....	35
TABELA 6: PRINCIPAIS ESTUDOS COM TKIS PARA TRATAMENTO DE CMT.....	42
TABELA 7: CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO, E SEU RISCO ASSOCIADO, PELA ATA.....	49

Lista de Siglas/Acrónimos

- ATA - American thyroid association
- CEA - Antígeno carcinoembrionário
- CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
- CMT - Carcinoma medular da tiroide
- CMTF - Carcinoma medular da tiroide familiar
- CTN - Calcitonina
- Dt - Doubling time
- EBRT - Radioterapia por feixe externo
- EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico
- FEO - Feocromocitoma
- HCC - Hiperplasia de Células C
- c-MET - Recetor do fator de crescimento de hepatócitos
- HPTP - Hiperparatiroidismo primário
- miRNAs - MicroRNAs
- mTOR - mechanistic target of rapamycin*
- NEM - Neoplasia endócrina múltipla
- PAAF - Punção aspirativa com agulha fina
- RET - REarranged during Transfection*
- RM - Ressonância magnética
- TC - Tomografia computadorizada
- TK - Tirosina-cinase
- TKI - Inibidor da tirosina-cinase
- TS - Taxa de sobrevida
- TT - Tireoidectomia total
- VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular
- VEGFR - Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

Capítulo 1 - Introdução

Enquadramento Histórico

O carcinoma medular da tiroide (CMT) é uma patologia rara e recente da tiroide, quando comparada com a restante panóplia de doenças da tiroide.

Há mais de 100 anos, era descrito como um tumor na tiroide com amiloide. (1) Apenas em 1951, com Robert C. Horn, começou a haver desenvolvimentos neste tema. Foi descrito por este um conjunto de sete casos sobre uma variante do carcinoma da tiroide com um padrão de crescimento sólido e com amiloide, classificando-o conseqüentemente em pouco diferenciado e altamente maligno. (2) Em 1959, Hazard et al. (3) assinalaram o tumor supracitado como CMT, a partir de um estudo de vinte e um casos selecionados pela aparência sólida e presença de amiloide. Assim, definiram o tumor histologicamente com um padrão sólido e não folicular, com a presença de amiloide no estroma e uma alta incidência de metástases linfáticas. Clinicamente, foi caracterizado com um grau intermédio de malignidade, ao invés de alta malignidade, como havia sido previamente, situando-se assim numa posição de malignidade entre os carcinomas da tiroide diferenciados e os anaplásicos. (2,3)

Posteriormente, em 1966, Williams constatou que a apresentação desta patologia era muito semelhante à apresentação da patologia provocada pelas células parafoliculares em ratos e cães. Assim foi proposto que o CMT teria como base, as células parafoliculares C da tiroide. (1,2)

Após a percepção de que o CMT é verdadeiramente um tumor da tiroide com uma categoria única, foram reconhecidas as suas formas de apresentação: esporádica ou hereditária. O CMT hereditário é representado como um componente na neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2, NEM2A, NEM2B e CMT familiar (CMTF), sendo a CMTF uma síndrome relacionada com NEM2A. (1)

A primeira descrição de um caso de NEM2A ocorreu em 1886, quando Felix Fränkel relatou uma autópsia realizada dois anos antes a uma paciente que apresentava tumores adrenais bilaterais e bócio.(2)

Torna-se importante relevar que, até à data, não existem tumores de células C benignos. O CMT é, por definição, um tumor maligno. (2)

Epidemiologia e Classificação

Os nódulos tiroideos são bastante comuns na população, sendo reportada uma prevalência de 2-6% palpáveis, 19-35% encontrados em exames de ultrassonografia, e chegando até aos 65% nas autópsias. (4)

Podemos classifica-los em: benignos e malignos (tabela 1).

Tabela 1: Classificação dos nódulos malignos da tiroide. Adaptado de (5)

Malignos	<ul style="list-style-type: none">┆ Neoplasias Primárias<ul style="list-style-type: none">┆ Papilar┆ Folicular┆ Células de Hürthle┆ <u>Medular</u>┆ Anaplásico┆ Linfoma┆ Teratoma┆ Metástases
-----------------	---

Os cancros da tiroide correspondem a, aproximadamente, 1% de todos os tumores malignos da população, acarretando menos de 0,5% das mortes por tumor maligno. (6)

O CMT, o terceiro cancro mais comum da tiroide, ultrapassado pelo carcinoma papilar e o carcinoma folicular, apresentou durante muitos anos uma prevalência de 3-10% das neoplasias malignas da tiroide. (7-10) Recentemente, esta percentagem diminuiu consideravelmente, apresentando atualmente valores de 1-2%, devido à elevada incidência relativa, nas últimas três décadas, do carcinoma capilar da tiroide. (1)

Apesar de raro, o CMT acaba por ser um dos tumores melhor caracterizado nos aspetos patológico, bioquímico e nas propriedades genéticas moleculares, no âmbito dos tumores sólidos. (9)

O CMT tem duas grandes formas de apresentação, a esporádica e a hereditária (tabela 2). O CMT esporádico conta com a grande maioria dos casos, aproximadamente 75%, e o sexo feminino apresenta uma relação de predominância de 1,3:1 em relação ao masculino. Por outro lado, a forma hereditária relaciona-se com os restantes 25% dos casos, considerado desta forma como um dos principais carcinomas hereditários, não apresentando, no entanto,

propensão para nenhum dos sexos, devido ao seu padrão de herança autossômica dominante. (2,11)

Os dois tipos de carcinoma têm idades de incidência diferentes, pois o CMT esporádico ocorre majoritariamente a partir da 5ª década de vida, enquanto o hereditário pode ser diagnosticado mais cedo, caso seja realizado rastreio genético e bioquímico precoce.

Tabela 2: Classificação e epidemiologia do CMT. Adaptado de (2)

	Incidência (%)	Idade de diagnóstico	Endocrinopatias associadas
CMT Esporádico	75	5ª década	
CMT Hereditário	25		
--NEM2A	23	3ª década	Feocromocitoma; Hiperparatiroidismo
--NEM2B	2	2ª década	Feocromocitoma; Neuroma da mucosa; Hábito Marfanóide

O CMT hereditário, além do padrão de herança autossômica dominante, está associado a uma penetrância de aproximadamente 100%. (2)

1) NEM2A

A Síndrome de Sipple, como também é conhecido o NEM2A, caracteriza-se pela presença de CMT, feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo primário (HPTP). Esta é a forma mais comum dos NEM2 (95%) e também a mais comum dos NEM, representando 55% dos casos. (2,12)

Podemos também dividir esta síndrome em 4 subgrupos: (a) NEM2A Clássico, que inclui o CMT com FEO ou HPTP, ou ambos; (b) NEM2A com doença de Hirschspung; (c) NEM2A com líquen cutâneo amiloidótico; (d) CMTF. (2)

Esta síndrome apresenta, em quase 100% dos casos, o desenvolvimento de CMT, com conformação multifocal, bilateral e localizado no 1/3 superior da tireoide. O pico de incidência do CMT ocorre nos adultos jovens sendo raro nas crianças e tendo uma prevalência de 70% aos 70 anos. O HPTP surge em até 30% dos casos e normalmente após a 3ª década. O FEO ocorre em 50% das pessoas, é bilateral e habitualmente benigno. (12)

A NEM2A com doença de Hirschspung e a NEM2A com líquen cutâneo amiloidótico são duas variantes da NEM2A muito raras. (13)

2) NEM2B

Com uma apresentação muito mais agressiva que a síndrome anteriormente descrita e numa idade mais precoce, a NEM2B é muito rara, representando aproximadamente 5% dos casos de NEM2. (2,12)

Similarmente à NEM2A, nesta síndrome os pacientes apresentam CMT e FEO. Por outro lado, é importante reparar na baixa prevalência ou ausência de HPTP e na incidência de CMT numa idade precoce, inclusive com presença de metástases. A NEM2B tem também características associadas, tais como neuromas ganglionares, neuromas da mucosa, traços marfanóides, e anormalidades esqueléticas e oftálmicas. (14,15)

Devido ao (i) aparecimento precoce, muitos deles durante o primeiro ano de vida, (ii) falta de história familiar da doença e à (iii) agressividade do tumor, torna-se importante pesquisar e ficar alerta para esta síndrome. (2)

3) CMTF

Foi descrito nos últimos anos, um número de casos em que CMT hereditário era a única manifestação observada. Não existe concordância entre autores sobre a verdadeira classificação de CMTF, como subgrupo de NEM2 ou como variante da NEM2A. (15)

Esta síndrome apresenta-se com uma grande predisposição familiar para CMT, mas com incidência reduzida ou nula de outras manifestações que atingem na NEM2A. Assim, para considerar o diagnóstico é necessário quatro ou mais membros da família, de idades amplamente diferentes, apresentando CMT isolado. (16) Convém relatar que a idade de apresentação é mais tardia e tem um prognóstico relativamente favorável às outras síndromes. (12)

Capítulo 2 - Patologia do CMT

Anatomia e Fisiologia

A glândula tiroide (figura 1) apresenta-se como um órgão em forma de borboleta na zona antero-cervical, ao nível da C5 e C6, inferiormente à laringe, com dois lobos, o direito e o esquerdo, ligados pelo istmo, situado anteriormente aos segundo e terceiro anéis traqueais. (12,17)

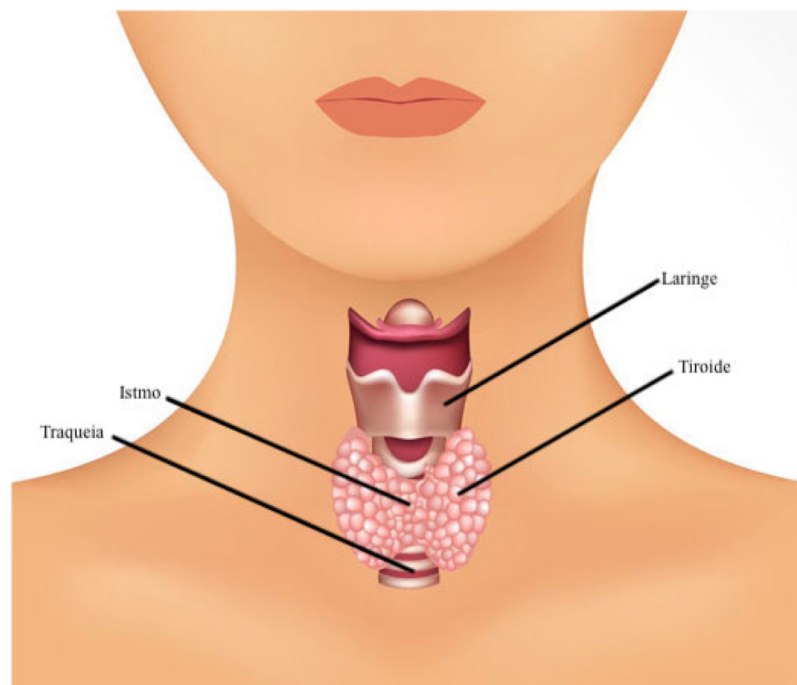


Figura 1- Relação anatómica da tiroide. Adaptado de <http://www.thyroid.com.au/thyroid-gland/>

O tecido da glândula tiroideia é constituído principalmente por folículos tiroidianos, compostos por uma cavidade central de coloide. No coloide, ocorre a produção de hormonas tiroideias, a tiroxina ou tetraiodotironina (T4) e a triiodotironina (T3).

As células parafoliculares, produtoras de calcitonina (CTN), usualmente situam-se na matriz das células foliculares. (12,17)

Células Parafoliculares C

A descoberta das células parafoliculares ou, agora comumente denominadas, células C ocorreu há mais de 90 anos. Desde a sua descoberta, estas já foram denominadas de várias formas por diferentes autores, mas a sua função permaneceu enigmática durante décadas. (2)

As células C embrionárias derivam da crista neural, migram até à última bolsa faríngea, e por fim para os dois terços superiores da tiroide. Assim, a maioria dos CMT situam-se nesta região. De todas as células da tiroide, as células C constituem 1%, sendo mais numerosas em homens do que em mulheres. (2)

Durante a década de 60, foi postulada a evidência da secreção de CTN especificamente por estas células. Apesar de ter um papel fisiológico ainda pouco definido, esta hormona atua reduzindo os níveis de cálcio no sangue, realizando efeitos contrapostos às hormonas paratiroides. (2,18)

Patogenia do CMT

Aspetos Moleculares

No desenvolvimento do CMT, existem várias vias moleculares, com diversas proteínas de membrana, recetores e seus ligandos envolvidos.

Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)

Tal como no resto dos tumores, o CMT apresenta uma angiogénese anormal, necessária para o seu crescimento e igualmente para as metástases. Os fatores de crescimento do endotélio vascular não implicam apenas a formação de novos vasos, mas também a permeabilidade vascular e a proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais. Esta regulação ocorre quando os VEGF A, B, C e D interagem com os seus recetores; Recetor de fator de crescimento vascular (VEGFR) 1, 2 e 3.

O VEGFR 2 é, presumivelmente, o mediador mais associado à angiogénese no CMT, encontrando-se sobreexpresso neste tumor, sendo por isso associado a uma maior taxa de metástases. (9)

Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR ou HER-1)

No CMT pode ocorrer um excesso da ativação deste recetor, implicando um desequilíbrio nas funções de regulação do crescimento celular e apoptose. A superativação mencionada, é provocada por diversos mecanismos, tais como produção excessiva de ligandos, falha na ativação, entre outros. Entretanto, estudos revelaram que as mutações do próprio EGFR são raras no CMT, e que os seus níveis são elevados nas metástases, ao não nos tumores primários.

Noutros estudos, foi também salientada a diferença entre os diferentes tipos de agressividade da mutação RET e a dependência na ativação do EGFR; quanto mais agressiva a mutação (codão 918) menor a dependência das mutações do EGFR. (9)

Recetor do Fator de Crescimento de Hepatócitos (HGFR ou c-MET)

c-MET é uma proteína codificada pelo proto-oncogene MET. A ativação desregulada de c-MET pode provocar descontrolo na proliferação e motilidade celular, angiogénese e também invasão local e distante. Desta forma, quando alguns CMTs expressam c-MET, há uma maior associação à multifocalidade. (9)

RAS

Os genes *RAS* codificam 3 proteínas: H-RAS, K-RAS e N-RAS. Estas proteínas têm diferentes funções, atuando na proliferação, diferenciação e apoptose celular.

Estudos definem as mutações no *RAS* mutuamente exclusivas com as do *RET*, pois quando uma destas é descrita, a outra não se encontra associada. Ainda permanece enigmático o modo como as mutações *RAS* levam ao desenvolvimento do CMT.(9)

MicroRNAs (miRNAs)

O CMT, como praticamente todos os tumores no humano, envolvem na sua patogénese molecular a desregulação dos miRNAs. Este desequilíbrio, bastante significativo no CMT, está provavelmente associado a eventos precoces na carcinogénese das células C.

Apesar de ainda pouco estudada a relevância destas moléculas, expecta-se uma grande importância como mais um mecanismo de diagnóstico. Sabe-se atualmente que existem 3 miRNAs que conseguem distinguir CMT hereditário de esporádico (miR-183, miR-375, miR-9). Além disso, uma superexpressão de miR-183 e miR-375 está também associada a uma maior taxa de metástases e mortalidade. Por outro lado, o miR-224 é um regulador génico que pode representar um prognóstico mais favorável. (19)

RET

O proto-oncogene *RET* (REarranged during Transfection), um dos principais participantes na tumorigênese do CMT e tem sido um dos maiores alvos de investigação (figura 2). (9,19)

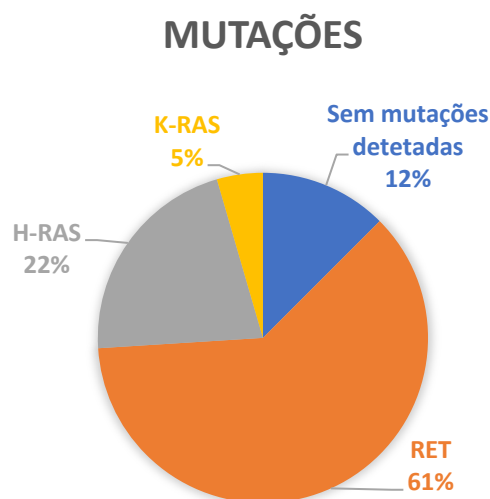


Figura 2 - Prevalência do tipo de mutação encontrada no CMT esporádico. Adaptado de (19)

O *RET* foi descoberto e definido como o gene causador da neoplasia na década de 90. (20)

Este proto-oncogene está localizado no cromossoma 10 (10q11.2) e contém 21 exões. Dá origem a recetores transmembranares da família das proteínas tirosina cinase (TK), que ao longo do desenvolvimento se encontram expressas em células dos arcos faríngeos (paratiroides), do tubo neural (células C, glândulas adrenais, entre outros) e do sistema urogenital. (21)

A proteína *RET* realiza a transdução de sinais extracelulares com vista a várias funções, tais como proliferação, crescimento, diferenciação e sobrevida/apoptose. (22) Esta proteína apresenta 3 setores, sendo eles o extracelular, transmembranar e o intracelular. O setor extracelular apresenta 4 regiões homologas do tipo caderina e uma região rica em cisteína, fundamental para as funções definidas pela proteína e na determinação da estrutura desta. Neste domínio, ocorrem mutações que definem >90% das mutações presentes em NEM2. (9,12,22)

De um modo normal a ativação da proteína *RET* (figura 3) ocorre a partir da formação de um componente complexo constituído por 1 ligando da família do fator neurotrófico

derivado das células gliais (GDNF) e 1 co-receptor de superfície da família dos recetores GDNF α ($GFR\alpha$). Além do ligando GDNF, são conhecidos mais 3 ligandos, Nerturina (NRTN), Persepina (PSPN) e Artemina (ARTN). Assim, após a formação do complexo, ocorrerá a dimerização da proteína RET, seguida de uma cascata de eventos que ativarão as vias de sinalização.

Quando uma mutação ativadora no *RET* ocorre, esta irá provocar a dimerização e ativação da cascata de sinalização descontrolada e permanente, sem necessidade de um ligando. (9,12,16,19-22)

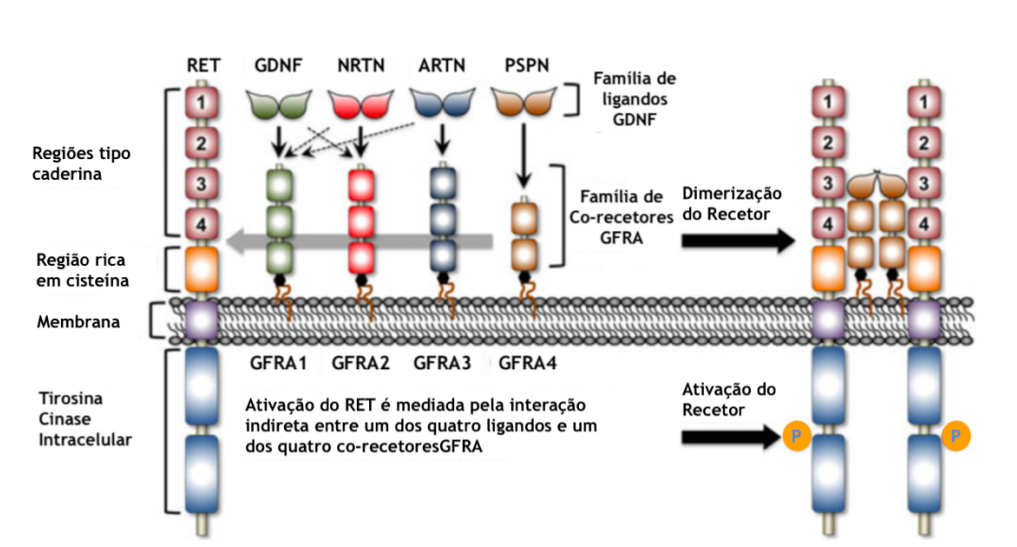


Figura 3 - Ativação do receptor RET. Ocorre a ligação dos ligandos aos seus recetores na proteína. Fator neurotrófico derivado de células gliais - GDNF; Nerturina - NRTN; Persepina - PSPN; Artemina - ARTN; Receptor da família GDNF $\alpha\alpha$ - GFRA; Fosforilação - P. Adaptado de (2)

Aspetos Bioquímicos

Como mencionado, o CMT é um tumor maligno, em que a sua gênese provém das Células C. Assim, por via de regra, as células tumorais do CMT sintetizam e secretam a hormona CTN, juntamente com uma grande variedade de substâncias: *cacitonin gene-related peptide* (CGRP), antígeno carcinoembrionário (CEA), amiloide, somatostatina, corticotrofina (ACTH), péptido intestinal vasoativo, prostaglandinas, histamina, dentre outros. Sem dúvida, a mais importante das mencionadas é a CTN, sendo utilizada na investigação, diagnóstico, e vigilância pós-cirúrgica, para além de haver uma correlação entre a sua concentração plasmática e a massa do tumor. (2,12,20)

No diagnóstico é importante dar atenção às várias substâncias e não apenas à CTN. Apesar da relevância desta, outras, como a CGRP, codificada pelo mesmo gene da CTN, tem também frequentemente uma produção elevada no CMT. Todavia, esta está mais relacionada com tumores de maiores dimensões e com metástases. (12)

Relativamente à CTN, outras patologias podem alterar os valores basais, tal como insuficiência renal grave, doenças autoimunes atingindo a glândula tiroide, hipercalcemia, entre outros. (12,15,23)

Além dos marcadores tumorais abordados, o CEA e a cortitrofina também poderão ser usados como marcadores tumorais, caso sejam secretados pelo tumor. (23) O CEA é muitas vezes positivo em CMTs cujos valores de CTN dão negativo, podendo ajudar no diagnóstico diferencial. (8)

Características Patológicas

O CMT tanto apresenta características indistinguíveis, como outras específicas desta doença.

A nível macroscópico, este tumor apresenta-se como uma massa sólida, dura, de coloração branco-acinzentada a castanho-avermelhada, não capsulada, mas bem circunscrita, podendo, esporadicamente, apresentar cápsula ou até bordas com algum grau de invasão. Na maioria dos casos, este tumor localiza-se na zona com maior concentração de células C, os dois terços superiores dos lobos tiroideus. (2,23,24) Ao contrário do que ocorre nas formas esporádicas, em que usualmente são unilaterais, os tumores familiares geralmente, além de bilaterais, são também multicêntricos e provêm da Hiperplasia de Células C (HCC). (8,24) Esta origem a partir da HCC ocorre com uma penetrância de quase 100% no CMT hereditário, ao contrário do que ocorre no CMT esporádico. A HCC que ocorre a partir de outras doenças, tais como HPTP, não é uma condição pré-maligna. (2)

A HCC, normalmente próxima da zona tumoral, é indicada, em adultos, pela presença de 6 células C por folículo ou mais de 50 células por campo (100x), mas ainda indefinido na população pediátrica. (12)

Microscopicamente, temos a diferenciação das células C, que levam à secreção de todas as substâncias mencionadas anteriormente. As formas familiares do CMT são totalmente indistinguíveis das formas esporádicas, concomitantemente com uma grande variabilidade histopatológica. À microscopia ótica, as células apresentam citoplasma granular abundante, o qual corresponde, na microscopia eletrónica, a pequenos grânulos de secreção elétron-densos limitados por membrana. (2,8,24) As células podem ser fusiformes, poligonais ou ovais, separadas por estroma fibroso. O citoplasma é eosinofílico e o núcleo, normalmente, apresenta uma forma uniforme e raras formas mitóticas. O estroma do tumor pode também apresentar bandas de colagénio delicadas, sem desmoplasia; quando não ocorre desmoplasia no estroma, o CMT está estatisticamente associado a um potencial muito reduzido de metástases (12,15,23)

As células apresentam, por vezes, um padrão de crescimento atípico, como folicular, tubular, papilar, entre outros, dificultando o diagnóstico. (24) O CMT pode também ser confundido com carcinoma anaplástico, tumor de células de hürthle ou carcinoma papilar da tiroide quando estão presentes elementos pseudopapilares ou células gigantes. (15)

Em 60-85% dos CMT, é identificada a presença de amiloide. O amiloide encontrado neste tipo de tumor provavelmente deriva da CTN, um traço distinto desta patologia. No entanto, foi também encontrado em casos esporádicos de outros carcinomas da tiroide, que não o CMT. Assim, apesar de indicativo de CMT, não deve ser utilizado como critério principal de diagnóstico. (15,25)

Correlações Genótipo-Fenótipo

No CMT existe uma correlação entre as mutações ocorridas e a forma como a doença e/ou comorbilidades desta se manifestam (tabela 3).

É constatado que a maioria das mutações que levam a NEM 2A (>98%), NEM2B (95%) e CMTF (85%) ocorrem no gene *RET*. (21,26) Pode também ocorrer dupla mutação no *RET*, tanto na NEM2A como na NEM2B, apesar de ser considerado bem mais raro. (20,26)

No caso da NEM2A, as mutações ocorrem em um dos 5 codões codificadores do domínio extracelular da *RET*; codão 609, 611, 618 e 620 localizados no exão 10 ou no codão 634 localizado no exão 11 (figura 4). (20-22,24,27)

Foram também já descritas mutações nos exões 13,14 e 15. (20,27) Entretanto, a forma como as mutações nos exões supracitados ativam o *RET* permanece por esclarecer. (9)

Sabe-se que na NEM2A, a mutação que ocorre mais frequentemente localiza-se no codão 634 (~87%), enquanto no CMTF, a distribuição de mutações é muito mais homogênea. (20,22)

Tabela 3: Frequência das mutações no *RET*, no CMT hereditário. Adaptado de (22)

Codão	Fenótipo	Frequência (%) *
609	NEM2A	<1
	CMTF	4
611	NEM2A	2
	CMTF	<1
618	NEM2A	3
	CMTF	30
620	NEM2A	6
	CMTF	21
630	CMTF	<1
634	NEM2A	87
	CMTF	26
768	CMTF	8
790	CMTF	<1
791	CMTF	<1
804	CMTF	3
883	NEM2B	5
891	CMTF	<1
918	NEM2B	94

*Apenas mutações descritas em múltiplas famílias independentes.

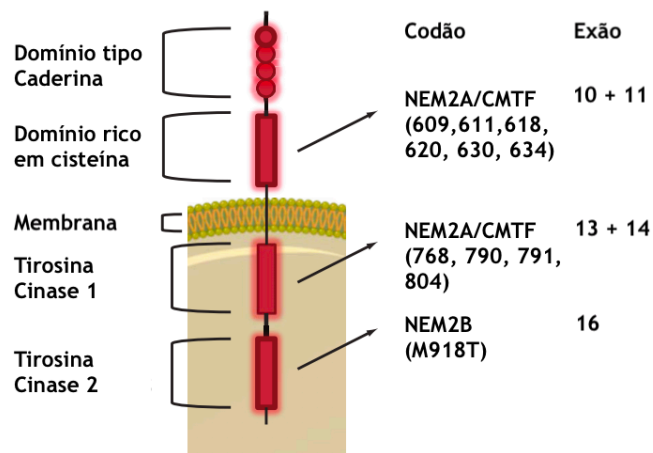


Figura 4 - Localização das mutações na proteína RET, no CMT hereditário. Adaptado de (18)

Relativamente às mutações no codão 634, a mais frequente é a *C634R* (cisteína>arginina), a qual nunca foi descrita no CMTF e, em contrapartida, as mutações nos codões 768 e 804, dos exões 13 e 14, respetivamente, foram apenas descritas no CMTF. (20,22,24,27)

Foi estabelecida uma associação entre uma qualquer mutação no codão 634 e a presença de HPTP e FEO, sendo a mutação mais ligada a estes, a *C634R*. (20-22,27) Independentemente da presença de FEO, estes pacientes não estão associados a um fenótipo mais agressivo de CMT. Quanto ao diagnóstico, não apresentam um estágio mais avançado, nem menor esperança de vida, comparado com aqueles sem FEO. De notar que o FEO raramente é maligno, independentemente da presença de CMT. (9) É também exclusivamente neste codão que, caso haja mutação, pode ocorrer a associação com amiloidose lúqueno-cutânea. (21,22,27) Por outro lado, nos raros casos de associação entre doença de Hirschspung e NEM2A, a mutação foi observada no exão 10, mais especificamente nos codões 609 (15%), 611 (5%), 618 (30%) e 620 (50%). (21,22,27)

A grande parte das mutações da NEM2B, usualmente mutações germinativas *de novo*, ocorrem no exão 16, e maioritariamente no codão 918 (*M918T*), correspondendo à forma de apresentação clínica mais agressiva de CMT na infância. É uma patologia bastante difícil de tratar, pois o seu fenótipo é comumente desconhecido. (9,19-22,26) A mutação *M918T* é também a mais comum nos casos esporádicos, e demonstrou ser um preditor negativo de remissão tumoral e de sobrevivência. (18,19)

Com o tempo, o aumento de estudos e maior número de famílias diagnosticadas, acabou por revelar uma melhor relação entre genótipo e fenótipo. (21) Uma das maiores dificuldades tem sido arranjar uma definição concreta e restrita da FMTC, tentando desassocia-la da NEM2A, contudo tem-se tornado bastante complexo. Assim, é necessário que

os clínicos mantenham uma vigilância do paciente, assumindo a possibilidade de terem de redefinir a doença presente. (21)

Na determinação do fenótipo, o fator mais importante envolvido aparenta ser o codão mutado. (22) De acordo com a localização da mutação, podemos também tentar associar uma classificação de risco oncogénico: codão 634 e 618 com alto risco de transformação; codão 790, 620 e 611 com risco intermédio; codão 804 e 768 com baixo risco de malignidade. No entanto, há estudos que realçam a ampla variabilidade clínica e agressividade tumoral associadas a mutações *RET* em codões teoricamente menos agressivos. Por conseguinte, mutações semelhantes podem ter comportamentos e frequências diferentes, dependendo da população, em concordância com o background genético. (20)

As mutações no *RAS*, por exemplo H-*RAS* e K-*RAS* nos CMTs esporádicos não-*RET*, fazem supor a existência de mais vias na patogénese do CMT, contudo, estas mutações aparentam provocar tumores com fenótipo menos agressivo do que aqueles associados a tumores nos codões 918 e 634 (gene *RET*). (9,19)

A *American Thyroid Association* (ATA) também propõe também uma classificação das diferentes mutações no gene *RET*, dividida em 4 categorias de risco, de acordo com a agressividade tumoral (A<B<C<D). (10)

A categoria A e B da classificação da ATA, considerada de risco moderado, inclui as mutações nos codões 768, 790, 791, 804, 891 e 609, 611, 618, 620, 630, respetivamente. O maior risco é atribuído à categoria D, na qual estão os indivíduos com NEM2B, pois têm maior propensão ao desenvolvimento precoce de CMT. Por fim, a categoria C envolve as mutações no codão 364 (Anexo A). (10)

Capítulo 3 - Clínica do CMT

Diagnóstico

Apresentação Clínica

Como mencionado anteriormente, o diagnóstico de CMT esporádico é frequentemente realizado na 5ª e 6ª década, com uma predominância pelo sexo feminino, enquanto o CMT hereditário é mais comum na 2ª e 3ª, sem predomínio de qualquer dos sexos. O CMT hereditário pode também ter um diagnóstico mais precoce, em fase pré-clínica, utilizando rastreamento genético ou bioquímico. (22,24)

A forma de apresentação clínica do CMT pode ser diversa. Normalmente, o paciente apresenta um nódulo cervical, palpável e indolor, mas por vezes, pode surgir num contexto de bócio ou num achado incidental. A linfadenomegalia cervical é detetada em aproximadamente 50% dos casos, no momento do diagnóstico, porém, o nódulo de CMT é indistinguível de outros nódulos tiroideus pela palpação. (2,10,12,22-24,26) Sabe-se que a taxa de metástases linfáticas ao diagnóstico é tanto maior quanto maior o tumor. As localizações mais comuns deste tipo de metástases, para além dos nódulos linfáticos cervicais, são os do mediastino e pulmões. As metástases hematogénicas ocorrem mais tarde e têm maior propensão para invadir os ossos, fígado e pulmões. (7,24)

Os nódulos com crescimento rápido, endurecidos ou com fixação a estruturas adjacentes podem sugerir malignidade, mas não especificamente CMT. (10) A localização dos nódulos de CMT é, geralmente, entre o terço médio e o terço superior, na zona posterior da tiroide, correlacionando-se com as Células C. Nas formas hereditárias, ao contrário das esporádicas, estes são usualmente bilaterais e multicêntricos. (12,23)

Além da palpação da massa cervical, também podem ocorrer queixas relacionadas com a extensão do tumor local, extensão e localização das metástases e efeitos da secreção de substâncias pelo tumor. Como exemplo temos a presença de dispneia, rouquidão, tosse ou disfagia, ocorrendo em aproximadamente 15% dos pacientes com tumores localmente avançados. Por outro lado, também podemos ter a presença de rubor, diarreia (mais comum) e até perda de peso, aquando de valores elevados das substâncias secretadas pelo tumor. (12,22-24)

Algumas manifestações representativas de outras morbidades da NEM2 podem estar presentes, ocorrendo tanto simultânea, prévia ou, frequentemente, posterior ao CMT, aumentando assim a suspeita do diagnóstico. (22,28) Apesar da NEM2B ser usualmente notada pelo médico, na infância, nenhuma das características da NEM2B (tabela 4) está presente, com a exceção da disfunção gastrointestinal precoce. O diagnóstico clínico desta síndrome pode ainda ser facilitado pela identificação de características fenotípicas distintivas, tais como traços faciais (lábios engrossados, hábito marfanóide e neuromas mucosas nos lábios, língua, entre outros), anormalidades esqueléticas e oftálmicas, além de FEO. (29)

Assim, devemos suspeitar de CMT se houver algumas das manifestações acima mencionadas, história familiar de cancro da tiroide e/ou mutação no gene *RET* ou associação com FEO, HPTP ou líquen amiloide. (10)

A partir do que foi já descrito, concluímos que a realização do diagnóstico a partir, somente, da anamnese, é bastante complexa. (12) Dessa forma, diante da suspeita de CMT são necessários exames complementares, como, por exemplo, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou dosagem sérica de CTN, para a determinação e confirmação diagnóstica do CMT. (10)

É importante, caso seja comprovada a presença de CMT em algum paciente, avançar com a investigação da família, tendo em atenção doenças na tiroide e paratiroide, tumores adrenais, hipertensão, síndrome de Hirschsprung e mortes súbitas. (23)

Tabela 4: Lista de sinais e sintomas do MEN2B e sua frequência. Adaptado de (29)

Sinais e Sintomas	Frequência
Neuromas mucosos dos lábios, pálpebras, mucosa bucal, língua, palato e membrana mucosa do intestino (primeiro sinal)	100%
Ganglioneuromatose Entérica	100%
Carcinoma Medular da Tiróide (infância precoce)	90%
Anormalidades esqueléticas da coluna	Comum
Fácies com lábios engrossados	
Hábito Marfanóide	65-75%
Feocromocitoma	45-50%

Métodos de Diagnóstico

É, sem dúvida, necessário tentar realizar o diagnóstico de CMT o mais precocemente possível, pois o estágio da doença encontra-se como fator prognóstico mais relevante para o decurso da doença (figura 5).

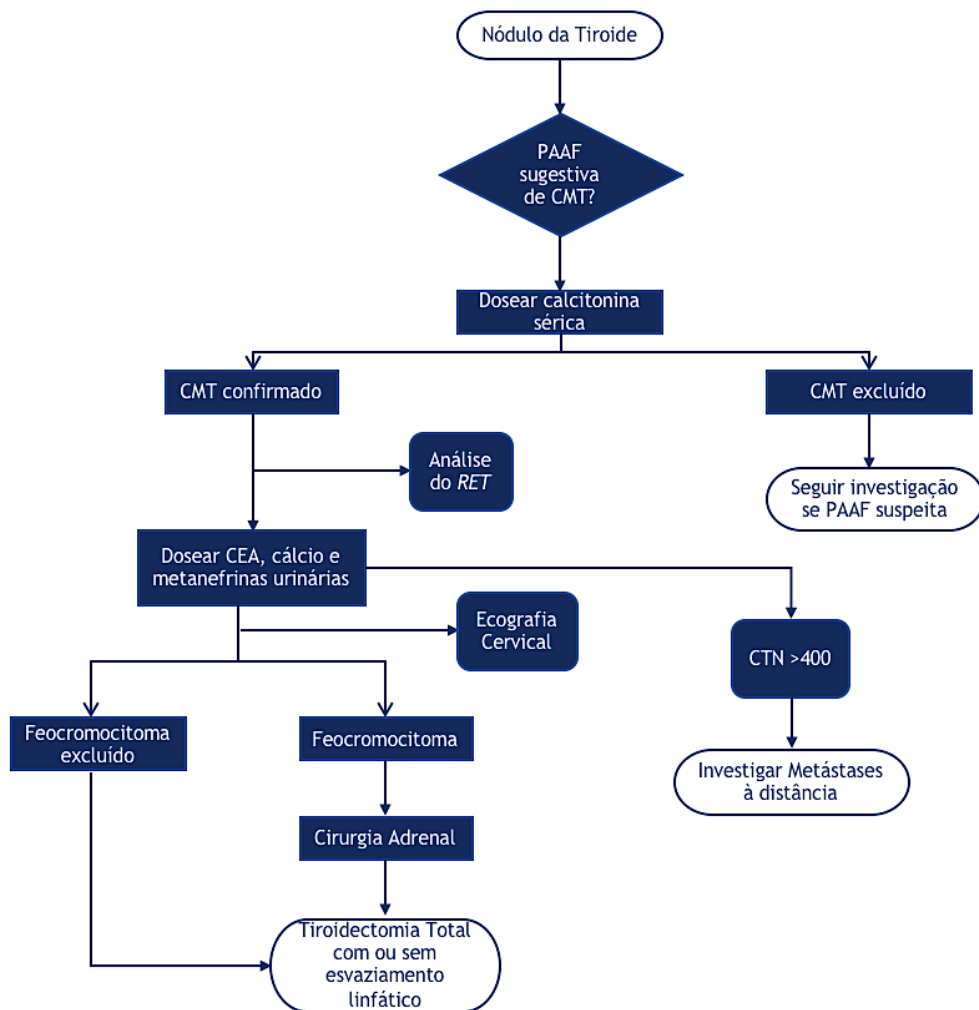


Figura 5 - Sequência diagnóstica do CMT. Adaptado de (10)

PAAF e Imunohistoquímica

A avaliação inicial após a identificação da massa cervical passa pela realização da PAAF ou por Biópsia aberta do nódulo. (23) Por vezes pode haver dificuldade no diagnóstico

de CMT, tanto por dificuldade na aspiração do nódulo, por amostras inadequadas, como pela possível semelhança citológica com outras neoplasias malignas da tireoide. (10,12) Assim, para aprimorar e tornar mais fidedigno este diagnóstico, é possível a utilização de outros métodos, tais como, Dosagem de CTN a partir do aspirado da PAAF e Imunohistoquímica. (10) A repetição de punção pouco eleva a sua sensibilidade geral. (12)

A PAAF torna-se uma ferramenta de diagnóstico quase indispensável, pois além da sua sensibilidade de em torno de 94% (variando com o tamanho do tumor), esta tem um valor preditivo positivo de 92%. (10,30) A grande sensibilidade neste exame no CMT deve-se à presença de traços citológicos característicos. (30)

É importante não falhar o diagnóstico, pois isto pode ter um impacto negativo na abordagem terapêutica. (10)

O Doseamento de CTN no aspirado tem tido consistentemente bons resultados em diversos estudos. Uma das suas vantagens é a capacidade de localização do tumor. Este método é indicado nos casos de suspeita de CMT sem confirmação citológica ou nos casos de bócio multinodular de forma a encontrar a lesão. (26) Outras substâncias que se podem utilizar são a CEA e CGRP, as quais têm sido associadas a muito boa sensibilidade em CMT negativos para CTN. (8)

Apesar do alto valor diagnóstico por imunohistoquímica, em casos mais difíceis, pode ser utilizada a análise de miRNAs de amostras de PAAF, como ferramenta diagnóstica adicional.

Doseamento sérico (CTN e outros marcadores tumorais)

Até 1993, a dosagem de CTN sérica basal era considerada o método *gold-standard* para diagnóstico de CMT. (8,12) Atualmente a sua utilidade no rastreamento permanece controversa, pois apesar dos resultados excelentes, a raridade da doença e o custo do exame, tornam o seu custo-benefício mau. (10,28) A CTN apesar de ser um bom biomarcador para o CMT, encontra-se também elevado em indivíduos saudáveis, porém raramente, e também noutras patologias, tais como Insuficiência Renal Crónica, Neoplasias de Pulmão, entre outras. Assim, estudos comparando os resultados entre este método e a PAAF concluíram que o doseamento de CTN se torna mais relevante para o diagnóstico pré-operatório. (10)

O doseamento de CTN torna-se também o melhor marcador para o seguimento da doença, principalmente em casos hereditários, pois quando medido progressivamente consegue refletir as mudanças que ocorrem. É também importante no seguimento pós-cirúrgico e na procura de recidivas e/ou metástases. (23)

O valor sérico de CTN considerado normal é <10 pg/mL. Assim, quando um paciente apresenta valores >100 pg/mL, podemos suspeitar de HCC ou CMT. Nas metástases em nódulos linfáticos cervicais, os valores podem estar entre 10 e 40 pg/mL. A doença metastática é suspeitada aquando de valores entre 150 e 400 pg/mL, podendo, por vezes, na doença metastática à distância passar os 400 pg/mL. (10,12) Apenas em casos raros, o CMT é associado a níveis normais de CTN, levando a forte indicação de cirurgia. (26)

Outro método, complementar ao anterior, é o **doseamento de CTN sérica estimulada**. Com este método ocorre um ligeiro aumento da especificidade do teste. Utiliza-se neste método uma dose de pentagastrina capaz de provocar um aumento no valor sérico de CTN. Esta, por provocar alguns efeitos adversos, tem sido substituída pelo gluconato de cálcio, conseguindo igual efetividade do teste. Este teste tem importância nos casos de CMT de tamanho reduzido, dado que o valor preditivo do doseamento de CTN basal é tanto maior quanto maior o tumor. (10,26,28)

Estes, são testes entendidos como complementares, não como rotineiros na prática clínica. (26)

Como já mencionado previamente, as células tumorais do CMT produzem uma variedade de substâncias, sendo algumas apenas relevantes quando surgem sintomas associadas a elas, enquanto outras podem ser bastante úteis logo no diagnóstico. (26) A mais importante é capaz de ser o **CEA**, pois em CMTs pouco diferenciados e mais agressivos, frequentemente encontra-se um rápido CEA-dt (CEA-doubling time) e uma relação CEA/CTN exageradamente elevada. (26) Este marcador é importante na estratificação de risco e de prognóstico dos pacientes. Valores de CEA séricos > 100ng/mL sugerem metástases linfáticas contralaterais e metástases à distância. Foi também associada a baixa taxa de recuperação a valores CEA > 30 ng/mL. (10,12)

A **Procalcitonina** é um precursor da CTN. Valores elevados podem também estar associados a estados não relacionados com CMT, tais como inflamação sistémica, infeção ou sépsis. Este tem sido avaliado como um marcador adicional no diagnóstico de CMT, porém não existem resultados conclusivos e mais estudos terão de ser realizados. (26)

Outros exames

O primeiro teste de imagem aplicado no diagnóstico de CMT é a **Ecografia Cervical**. (25) As características deste tumor à ecografia são semelhantes às dos outros tumores malignos da tiroide, como nódulos hipocogénicos, vascularidade aumentada, margens mal

definidas e calcificações. A presença de qualquer uma destas características, isolada ou em conjunto, recomenda a utilização de PAAF. (25,26)

A ecografia cervical é o exame mais sensível na identificação de metástases cervicais, colaborando no planeamento terapêutico, sendo determinante na definição do prognóstico pré-operatório. Além de identificar os achados mencionados, ainda é útil também para a realização da PAAF guiada. Apesar de ser um exame operador-dependente, as suas características de não invasão, facilidade e rapidez tornam-no num exame importante nesta patologia. (10,26)

A **Tomografia Computadorizada (TC)** é outro exame de imagem essencial na avaliação pré-operatória do paciente com CMT. A sua utilidade destaca-se na alta sensibilidade de deteção de metástases à distância no mediastino e pulmões. A **Ressonância Magnética (RM)** é a mais sensível na deteção de metástases hepáticas e, por fim, as metástases ósseas são melhores diagnosticadas por cintilografia óssea. (11,25) Estes exames de imagem devem ser realizados na suspeita de metástases, aquando de valores elevados de CEA e CTN. (9)

O FEO, muitos vezes associado ao CMT, é importante ser pesquisado na avaliação pré-operatória. Este pode ser diagnosticado por doseamento sérico e/ou urinário de catecolaminas e metanefrinas ou também por exames de imagem, como a TC ou RM. (10,25) Também deve ser realizada **Laringoscopia Direta** em casos de rouquidão, cirurgia prévia da tiroide ou alguma suspeita de lesão do nervo laríngeo recorrente, de modo a verificar a presença de qualquer lesão das cordas vocais, previamente à cirurgia. (12)

Testes genéticos

O rastreio por testes genéticos é o método com melhor relação custo-benefício e menor invasão para identificar portadores de mutação assintomáticos e familiares de pacientes. (12) A pesquisa é indicada para pacientes com CMT hereditário, CMTF e aparente CMT esporádico, pois neste último caso, a maioria dos casos apresentam mutações do *RET*. (10,28,31) É mandatário o sequenciamento do gene *RET* nos pacientes acima e em todos os familiares de 1º grau de um paciente com uma mutação demonstrada na linha germinativa *RET*. (26)

O diagnóstico molecular é fundamental na avaliação do paciente, assim como no planeamento terapêutico deste, já que consoante a mutação presente é possível direcionar condutas diagnósticas e terapêuticas, capazes até de alterar o curso natural da doença. (10)

Nos pacientes com NEM2B, deve ser realizada a investigação logo após o nascimento, pois estes já apresentarão CMT e a prontidão na investigação permite melhores taxas de cura. Naqueles com NEM2A e CMTF, a investigação deve ser antes dos 5/6 anos, para propiciar a investigação antes da cirurgia profilática. (12)

Na prática, segue-se uma abordagem sequencial. Primeiramente, o *RET* é testado para mutações nos exões 10, 11 e 13. Posteriormente, caso os resultados sejam negativos, os exões 5 e 8 são também avaliados. (26)

O teste genético é também indicado para pacientes com FEO e/ou HPTP com menos de 30 anos. (32) Caso esteja presente um caso de Doença de Hirschsprung, a análise genética deve ser direcionada para o exão 10. (26)

Serão também candidatos a tireoidectomia total (TT) os indivíduos, que apesar de portadores de mutação, são assintomáticos. (10)

É importante enfatizar que para a realização destes testes é necessária a total compreensão dos pacientes em relação às consequências dos resultados. Posto isto, um aconselhamento genético é imprescindível para estes. (12)

Tratamento

Abordagem Cirúrgica

O tratamento cirúrgico aparece, na maioria dos casos, como a melhor opção de tratamento para os pacientes, sendo, atualmente, a única hipótese de cura total.

Todos os pacientes com diagnóstico pré-operatório de CMT devem realizar exames com o intuito de definir melhor a doença e a invasão desta. Para isto devem ser submetidos a ecografia cervical e doseamento sérico de CTN e CEA. (31)

Uma das grandes preocupações cirúrgicas na abordagem desta patologia é a afetação das paratiroides. A sua remoção e desvascularização é sempre evitada, exceto na presença de hiperparatiroidismo, em que a remoção não passa pelas quatro, mas sim apenas pela glândula ou glândulas afetadas. (32,33) Caso ocorra a afetação acidental das paratiroides saudáveis, deve-se realizar imediatamente o autotransplante no músculo esternocleidomastóideo em pacientes com CMT-RET negativo, nos pacientes com NEM2B e em pacientes com CMTF. Contrariamente, na i) presença de hiperparatiroidismo, ii) em pacientes com NEM2A e iii) pacientes previamente operados a CMT, as paratiroides anormais devem ser removidas e autotransplantadas num sítio heterotópico, no antebraço. Esta localização de autotransplante deve ser guiada pela mutação RET presente. Assim, pacientes com uma predisposição familiar forte a HPTP ou contendo uma mutação com risco elevado de HPTP, como no codão 364, devem realizar o implante das glândulas no antebraço, enquanto aqueles com NEM2B, FMTC ou mutação de baixo risco de HPTP podem ter o implante colocado no músculo esternocleidomastóideo. (11,32)

A abordagem cirúrgica apresenta riscos e/ou complicações que podem ter consequências na vida dos pacientes. Os mais frequentes envolvem hipoparatiroidismo e lesão uni ou bilateral do nervo laríngeo recorrente. (12)

Abordagem na doença clinicamente evidente

Em 81% dos pacientes que se apresentam com tumores palpáveis, os nódulos centrais estão também afetados. Nestes pacientes, a quimioterapia e a radioterapia não apresentam quaisquer vantagens nem efetividade. Quando o CMT é limitado à tiroide, os pacientes devem ser submetidos a TT com esvaziamento linfático central. (11) Nos casos em que o paciente

apresente CMT intra-tiroideu de pequena dimensão e níveis de CTN pré-operatória <20pg/mL, o esvaziamento central profilático é desnecessário devido à quase ausência de risco de metástases linfáticas. (31) Por outro lado, caso haja evidência de metástases em nódulos linfáticos cervicais, a disseção linfática pode ser mais extensa. (21) Por exemplo, na presença metastática ipsilateral de nódulos linfáticos, a cirurgia deverá abranger a disseção desse mesmo lado, enquanto o lado contralateral ficará dependente de esvaziamento consoante o nível de CTN basal, em que >200, fica aconselhada a sua intervenção. (31)

A disseção bilateral linfática acarreta muitos riscos, e por isso os cirurgiões apenas a realizam eletivamente em tumores >1cm ou quando existe evidência de afetação desses nódulos. (33) Dos pacientes que apresentam estas metástases cervicais ao diagnóstico, apenas 10% ficam totalmente curados por este procedimento. (21)

Os pacientes que apresentam tumor metastizado distante ou localmente avançado, deve-se realizar TT com disseção linfática com menor agressividade, de modo a preservar a fala, a deglutição e a mobilidade do ombro. Esta abordagem é estritamente paliativa. (31)

Abordagem profilática

A abordagem profilática consiste na realização de uma TT profilática em pacientes que ainda não apresentaram clinicamente a doença, mas que apresentam um risco variável para a mesma. Este risco tem de ser bem avaliado para balancear os benefícios e possíveis consequências do procedimento. (25) É sem dúvida a melhor forma de garantir a ausência da doença no futuro dos pacientes em risco. Existe no CMT hereditário uma relação forte entre a idade e a progressão de HCC para CMT, tal como com a progressão para doença linfática. (33)

Na abordagem inicial deve ser sempre doseada a CTN sérica pré-operatória e, caso esteja elevada, deve ser também realizada uma ecografia aos nódulos linfáticos cervicais. (11)

A extensão da cirurgia tem sido causa de muito debate, pois uma parte dos cirurgiões defende a abordagem confinada à tiroide, enquanto outros defendem a disseção linfática profilática concomitante. Enquanto o primeiro grupo considera desnecessária a abordagem linfática, referindo a raridade da doença oculta em crianças <10 anos e realizando-a apenas em casos eletivos, justificando que a avaliação imagiológica e bioquímica normal reduz imenso o risco de invasão ganglionar, fazendo com que os riscos (hipoparatiroidismo latrogénico) ultrapassem os benefícios do esvaziamento, (12) os restantes, que apoiam a disseção linfática profilática, baseiam-se em estudos que verificaram metástases nos gânglios centrais em 6% das crianças com doença oculta e em 78% dos pacientes com tumores

bilaterais palpáveis. Outro fator que também minimiza, na opinião destes, as consequências da cirurgia é o autotransplante das paratiroides, que diminui as complicações de hipocalcemia. A tireoidectomia isolada aumenta também a possibilidade de não ser removida a cápsula posterior da tiroide, aumentando o risco de CMT recidivante. (12)

Para a realização de uma abordagem de remoção de um órgão sem presença de doença clínica é necessário a presença de vários critérios, tais como, i) mutação genética com penetrância quase completa, ii) um método fiável para detetar tal mutação nos familiares, iii) morbidade mínima associada ao procedimento, iv) terapia de substituição excelente e eficaz e, por último, v) um método que seja fiável na confirmação do sucesso cirúrgico e determine se houve cura. Felizmente esta abordagem para a NEM2A, NEM2B e CMTF alcança cada um dos critérios, tornando esta abordagem muito aceite pelos pacientes e profissionais. (12,21)

Em vários casos a abordagem não é verdadeiramente profilática, pois verifica-se a presença de HCC, com ou sem regiões de CMT, após remoção do órgão. (21)

Uma outra grande condicionante na abordagem profilática é a idade do paciente. Consoante a idade, pode estar indicada a realização de cirurgia imediata ou o seu adiamento, dependendo do risco e comportamento clínico previsível da doença ou mutação presente. (21) Pode-se verificar as recomendações da ATA na tabela 5.

Os casos mais relevantes e mais frequentemente mencionados são i) bebés com NEM2B, com mutações consideradas agressivas nos codões 883, 918 ou 922, que necessitam de TT ainda no primeiro ano de vida; ii) pacientes com NEM2A, com mutações nos codões 609 ou 611, que podem ter a sua cirurgia deferida até aos 5 anos. (21)

Tabela 5: Risco de CMT agressivo consoante a mutação presente, pela ATA. Adaptado de (33)

Nível de Risco ATA	Mutações	Idade da cirurgia profilática	Idade rastreio de FEO	Idade rastreio de HPTP
Nível D (Maior risco)	Codões 883 e 918	Tão cedo quanto possível, no primeiro ano	8 anos	Não estabelecido
Nível C	p.C634R/G/F/S/W/Y	<5 anos	8 anos	8 anos
Nível B	Codões 609, 611, 618, 620, 630, 631, e 634/12	<5 anos, podendo adiar*	8 anos para mutação no codão 634, 20 anos para restantes	8 anos para mutação no codão 634, 20 anos para restantes
Nível A	Codões 321, 515, 531, 532, 553, 600, 603, 606, 635, 636, 666, 777, 768, 790, 791,804, 819, 833, 844, 866, 891 e 912	<5 anos, podendo adiar*	20 anos	20 anos

*Adiar se CTN basal/estimulado anual e a ecografia cervical anual forem normais e houver uma história familiar de CMT menos agressivos.

Seguimento pós-operatório

O seguimento pós-operatório é recomendado que comece 2-3 meses após o tratamento e que seja executado a longo termo, tanto para confirmar a cura da doença, como para monitorar o CMT que seja persistente ou recorrente. (32,33) Os valores de CTN demoram, geralmente, 72 horas a estabilizar após a cirurgia, e devem ser medidos semestralmente, em caso de normalidade, nos dois a três primeiros anos, e depois anualmente. (10,12)

No CMT, dois marcadores são muito importantes no pós-tratamento, a CTN e o CE, pois podem informar sobre a evolução da doença. Adicionalmente, é recomendada a avaliação de tumor residual ou recorrente por ecografia cervical, consoante os níveis de CTN. (34) Uma ecografia cervical negativa elimina o risco de metástases nodulares cervicais, indicando a necessidade de realizar uma pesquisa por metástases distantes, caso os níveis de CTN ou CEA sejam suspeitos. (32)

Os níveis de CTN podem estar alterados devido a outros distúrbios, tal como cirrose hepática ou insuficiência renal, devendo ser excluídos antes da investigação metastática. (32) Normalmente, a CTN basal pós-operatória cai para os valores normais, em aproximadamente 60% dos pacientes que apresentam doença sem afetação dos nódulos linfáticos, mas apenas em 10% nos que têm doença nodular. (21)

Devido à sua alta sensibilidade e especificidade, a persistência de valores basais de CTN indetetáveis, normalmente, indica a remissão da doença, enquanto valores detetáveis preconizam a presença de CMT (figura 6). (32) Os pacientes com valores de CTN indetetáveis devem ser seguidos por tempo indeterminado e com a periodicidade mencionada, podendo esta ser reduzida após 60 meses sem evidência de doença, sendo a cada consulta doseados os valores dos marcadores referidos. (12,33)

Raramente (até 5%), casos de CMT sem CTN basal detetável apresentam valores de CTN estimulada anormais (>80pg/mL), indicando a presença de doença residual e impondo um seguimento atento. Porém, o teste de estímulo com pentagastrina/cálcio não está indicado no seguimento dos pacientes com CTN sérica basal indetetável, (10,32) devido ao facto de que o risco de recorrência nos casos de doença restrita à tiroide ser extremamente baixo, enquanto o da doença nodular ser muito alto. (33) Salvo o mencionado, pode ocorrer recorrência da doença 5-7 anos depois da cirurgia, sendo os valores de CTN indetetáveis (<2 pg/mL). (32)

Nos casos de valores elevados ou aumento de CTN podemos, como referido, suspeitar de recorrência ou persistência da doença. Com valores de 10-150 pg/mL, há indícios de doença locorregional, devendo ser realizada a ecografia cervical, detetando e/ou delimitando

a afetação nodular, enquanto valores >150 suspeita-se também de metástases à distância, as quais são pesquisadas por TC ou RM. (33,34)

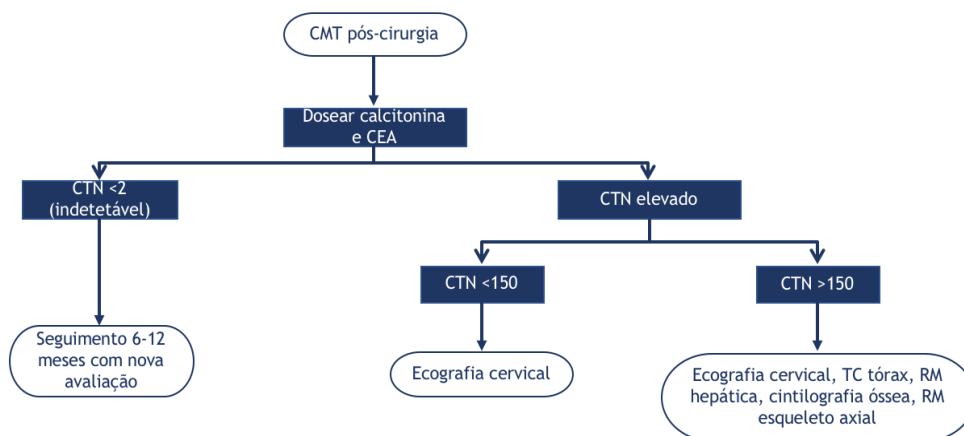


Figura 6 - Seguimento pós-operatório do CMT. Adaptado de (10)

O *doubling time* (*dt*) é uma técnica muito utilizada e eficaz, e consiste no tempo necessário para o valor sérico de certo marcador dobrar. É utilizado para avaliar o estado do tumor e a sua progressão. Geralmente existe uma relação entre o CTN-dt e a taxa de sobrevivência global, por exemplo, um CTN-dt <2 anos está associado a um mau prognóstico (ver Prognóstico). (21)

É essencial que os pacientes sujeitos à abordagem cirúrgica recebam tratamento de substituição hormonal, para compensar as hormonas tiroideias. Além disto, é ainda importante que os pacientes com doença hereditária sejam rastreados anualmente quanto ao desenvolvimento de FEO e HPTP, por doseamento de marcadores. (33)

Doença Persistente ou Recidivante

O CMT apresenta recorrência em aproximadamente 50% dos doentes. Valores de CTN >100 pg/mL no *follow-up* indicam doença residual ou recidivante e >1000 pg/mL, sem doença no pescoço ou mediastino, leva à suspeita de doença metastática distante. Devido aos riscos subsequentes de uma reoperação, caso os valores séricos de CTN estejam elevados, a avaliação metastática deve ser levada com muito cuidado por métodos de imagem. (33)

Em caso de persistência ou recorrência limitada à região cervical sem metástases distantes, a cirurgia pode ser considerada, abrangendo os nódulos positivos na avaliação imagiológica e/ou histológica, de modo a prevenir invasão. Nestes casos, se houver pouco risco de ocasionar sintomas ou de ameaçar estruturas vitais, pode até nem ser necessário cirurgia, sendo apenas essencial monitorização cuidadosa. (12)

Além da cirurgia, várias outras opções de tratamento estão presentes para a abordagem da patologia, incluindo remoção por radiofrequência, crioablação, radioterapia por feixe externo (EBRT) e embolização. A seleção destas, juntamente com a quimioterapia, depende de vários fatores clínicos, como a localização, presença ou não de invasão, volume do tumor, risco vital pela proximidade de órgãos vitais, presença de sintomas, entre outros. (31)

No CMT, a maioria das abordagens mencionadas não estão bem delineadas nem contam com grandes taxas de sucesso. A EBRT, por exemplo, tem um uso muito limitado, pois induz fibrose nos tecidos atingidos, podendo limitar a realização de cirurgia futura e também a qualidade de vida, sendo considerada para o pescoço e mediastino apenas em casos de alto risco de recorrência local ou de obstrução das vias aéreas. (31)

Doença Localmente Avançada ou Metastática

A cirurgia, sendo o principal tratamento do CMT, (31) nos casos disseminados pouco pode oferecer em termos de cura. Na verdade, apenas é utilizada no *debulking* do tumor, quando este é demasiado volumoso, como adjuvante no alívio de sintomas e prevenção de complicações. Mesmo aquando da presença de metástases no fígado não é recomendada cirurgia hepática, sendo a melhor abordagem a quimioembolização ou terapia sistémica. (1)

Assim, qualquer cirurgia ou abordagem neste tipo de doença avançada deve ser avaliada e aceite por uma equipa multidisciplinar, sendo recomendada uma abordagem muito mais paliativa. (25,34)

Outras abordagens não cirúrgicas devem ser preconizadas, de modo a conseguir o controlo tumoral, mas não têm sucesso curativo. Todas as abordagens devem ser individualizadas e baseadas na opinião e desejo do paciente. (31)

Abordagem não cirúrgica

A abordagem não cirúrgica está mais indicada em casos graves ou recorrências e nos casos de doença local avançada ou metastática, após avaliação da possibilidade de cirurgia ou como adjuvante a esta. (34)

Contrariamente a outros tipos de tumores da tiroide, a terapia por iodo radioativo não é eficaz no CMT pois este tumor não capta o iodo. (18,31) Por outro lado, a utilização da supressão da hormona de estimulação da tiroide (TSH) também é ineficaz no tratamento do CMT. (31)

Radioterapia

Atualmente, a evidência para radioterapia é muito reduzida, havendo inclusive poucos resultados. Parece ter maior utilidade nos casos em que a cirurgia é impossível ou muito arriscada e também em pacientes que mantêm os níveis pós-cirúrgicos de CTN elevados. O CMT é resistente até certo nível à radioterapia e assim a evidência científica encontra-se um pouco estagnada nesta área. (34)

A radioterapia tem benefícios no controlo da doença local, inclusive no tratamento paliativo das metástases ósseas associadas a dor ou risco de fratura. É também uma abordagem útil na hemoptise ou obstrução das vias aéreas em pacientes selecionados. (10)

Terapia Sistémica

O CMT é um tumor neuroendócrino, cujo recetor das somatostatinas pode ser expresso. Desta forma, o octreótido e outros análogos têm sido utilizados isoladamente ou em combinação com o interferão- α ou interleucina-2 humana recombinante, conseguindo em alguns casos o alívio de sintomas, como a diarreia e o rubor. Relativamente à massa tumoral, os resultados são praticamente ausentes. (12)

A quimioterapia com os fármacos citotóxicos clássicos tem fracassado. Na verdade, devido aos seus efeitos adversos e pouca eficácia, não deve ser considerada como primeira opção de tratamento. (18,31) Estes citotóxicos (dacarbazina em combinação com outros

agentes, como doxorrubicina, ciclofosfamida, 5-Fluorouracil, entre outros) foram associados a uma redução do volume tumoral em aproximadamente 15-25% dos pacientes, consoante o estudo, porém nunca foi atingida a remissão completa, nem demonstrado prolongamento da sobrevida. (9,10,31)

Com o estudo da oncogênese molecular do CMT, os alvos com maior potencialidade passaram a ser uma família de reguladores de vias sinalizadoras, as TKs. Assim a criação de fármacos, inibidores da tirosina cinase (TKI), que afetem estas vias tornou-se a principal estratégia no tratamento do CMT. (12)

A terapia sistêmica é reservada para os pacientes que apresentam persistência ou recorrência do CMT, mais especificamente, os TKIs devem ser apenas considerados para pacientes com tumores metastáticos maiores do que 1 a 2 cm de diâmetro, com um rápido crescimento (>20% por ano) ou com presença de sintomas que não possam ser resolvidos com outra abordagem. (31)

Atualmente, dois fármacos estão aprovados para o tratamento de CMT avançado, sintomático ou progressivo. (18) Como referido previamente, a mutação no gene *RET* é de longe a mais comum no CMT hereditário, estando também presente na maioria dos CMTs esporádicos, para além de que, mutações no *RAS* foram descobertas em pacientes que não apresentavam mutação *RET*. Por outro lado, neste tumor também existe uma desregulação dos recetores de fatores de crescimento. (31)

Estes dois fármacos, **vandetanib** e **cabozantinib**, ambos TKIs, não são seletivos a um alvo específico. Atuam em várias TKs, para além da proteína RET, e também nos recetores de fatores de crescimento vascular endotelial. O vandetanib, o primeiro fármaco aprovado para o tratamento de CMT, tem como alvos o VEGFR2, VEGFR3 e EGFR, enquanto o cabozantinib atua no MET e no VEGFR2. (11,34) A ação de ambos nas TKs é parcial e eventualmente desenvolvem resistência, além de não ter sido ainda demonstrado qualquer acréscimo à taxa de sobrevida (TS). (18)

Os efeitos colaterais do vandetanib são diarreia, hipertensão, prolongamento do QT e, mais raramente, pode ocasionar torsades de pointes ou morte súbita. (18,31) Relativamente ao cabozantinib, este pode levar a diarreia, desconforto abdominal, eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mão-pé-boca), hipertensão e dores de cabeça. Raramente, pode acarretar perfuração e fístula gastrointestinal, eventos tromboembólicos, hemorragia, osteonecrose mandibular e síndrome encefalopatia posterior reversível. (31)

Ainda não houve estudos que comparassem diretamente os dois fármacos mencionados, sendo por isso, impossível dizer qual o mais efetivo, sendo que estes só devem ser continuados até ao aparecimento de progressão radiológica ou desenvolvimento de efeitos colaterais intoleráveis. (18,31)

Por fim, relativamente à eficácia, os estudos não demonstram bons resultados. Além do tipo de mutação poder afetar os resultados, foi também descrita uma relação entre melhores resultados e uma utilização mais precoce na doença. (11,18)

O vandetanib teve benefícios, comparado ao grupo de controlo, na taxa de resposta e no controlo da doença, tanto nos casos hereditários como esporádicos. (34) A mutação M918T aparenta aumentar a sensibilidade a este fármaco relativamente aos pacientes sem esta mutação (54,5% vs. 32%, respetivamente). (31) Por outro lado, as mutações V804M e V804L conferiram resistência. (18)

Relativamente ao cabozantinib, estudos já verificaram uma redução do risco de progressão de 52% em pacientes que tinham recebido outro TKI, comparado com o placebo. (34) Existe igualmente um aumento do benefício nos pacientes com a mutação M918T enquanto nos pacientes sem mutação *RET* o benefício foi mínimo. Quanto aos pacientes com mutação *RAS*, a taxa de estagnação da progressão tumoral foi apenas ligeiramente inferior à dos pacientes com mutação *RET*. (18)

Na esfera de drogas em estudo existem algumas opções, contudo ainda não houve estudos com resultados concretos e favoráveis. Na tabela 6 é apresentada a diversidade de fármacos TKI, a classe emergente para o tratamento de CMT e os alvos terapêuticos destes.

O Sorafenib é uma droga aprovada no tratamento de carcinoma renal avançado e cancro hepatocelular não ressecável, que tem tido resultados promissores, mas apenas em estudos de baixa escala. (11) Da mesma forma, o Sunutinib tem mostrado alguns resultados positivos na abordagem ao CMT. Assim, tanto o Sorafenib como o Sunutinib devem ser considerados para tratamento de CMT em pacientes que não consigam tolerar ou não sejam responsivos ao Vandetanib ou ao Cabozantinib, ou então em pacientes que sejam incapazes de participar em ensaios clínicos. (31) Outro fármaco da mesma classe que tem tido destaque é o Ponatinib, que parece ser eficaz contra as mutações V804M/L, as quais são resistentes a outros TKIs. (12)

Tem sido dada atenção a outros alvos, como por exemplo o CEA e o *mechanistic target of rapamycin* (mTOR). A terapia atuando no CEA tem tido resultados muito limitados, contudo a terapêutica com base nos alvos RET e mTOR, em simultâneo, pode representar uma nova abordagem pelos efeitos desreguladores nas vias carcinogénicas, assim como por potenciar a atividade antiproliferativa de alguns TKIs. (11,12,31)

Infelizmente, apesar dos avanços da terapia sistémica, os fármacos têm um efeito maioritariamente citostático, sem conseguirem uma remissão completa e duradoura. (11)

Tabela 6: Principais estudos com TKIs para tratamento de CMT. Adaptada de (10)

Drogas aprovadas	Alvos	Droga vs. placebo
Vandetanibe	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR	30,5 vs. 19,3
Cabozantinibe	VEGFR-2, RET, MET	11,2 vs. 4,0
Drogas em estudo	Alvos	Resposta parcial (%)
Motesanibe	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, C-KIT, RET, PDGFR	2
Sorafenibe	VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit, RET	6
Sunitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, c-Kit	28
Axitinibe	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit	18
Imatinibe	RET, c-Kit, PDGFR	0

Prognóstico

O CMT tem uma evolução heterogênea, variando de doença indolente após cirurgia até doença rapidamente progressiva e morte, por metástases ou complicações de comorbilidades. (12)

A sobrevida entre pacientes com CMT hereditário e esporádico não difere muito. No CMT hereditário ocorre uma detecção por rastreio bem mais precoce, e desse modo, o diagnóstico é realizado num estágio mais prematuro da doença, apresentando estes pacientes uma mortalidade semelhante à população geral. Todavia, mesmo quando o diagnóstico é fundado apenas nos sintomas, o prognóstico é similar à doença esporádica. Assim sendo, NEM2B tem a maior taxa de mortalidade seguida pelo CMT esporádico, pelo NEM2A e por fim pelo CMT familiar. (12)

Os principais fatores associados a prognóstico desfavorável no CMT são: idade avançada ao diagnóstico, extensão do tumor primário, presença de metástases locais e à distância, presença de mutações somáticas e o tempo de duplicação das concentrações de CTN e CEA.

Quanto à idade, a TS a 5 e 10 anos é de 95 e 75%, respetivamente, em pacientes com menos de 40 anos. Quando o diagnóstico é acima dos 40 anos, a TS decresce de 65% para 50%, no mesmo período de tempo. (34)

Um dos fatores mais importantes é o estágio da doença ao diagnóstico. (34) Aproximadamente metade dos pacientes com CMT são diagnosticados com doença localizada, apresentando uma TS a 10 anos de 95,6%, enquanto a TS a 10 anos nos que apresentam doença locorregional tem uma desce para 75-85%. Nos casos de doença nos nódulos linfáticos regionais, a TS a 5 anos é de 75,5%. Os pacientes que no momento do diagnóstico apresentam metástases à distância têm um pior prognóstico, com uma TS a 10 anos de apenas 40%. (33) Desde o momento de diagnóstico o risco de morte aumenta 5,2%, anualmente. (12)

As metástases influenciam o prognóstico consoante a localização. Metástases ósseas estão associadas a prognóstico pior do que metástases em tecidos moles (9) As metástases preconizam um desfecho lamentável, resultando em morte como consequência da progressão da doença em torno de 90% dos pacientes. (34)

O impacto das mutações no prognóstico já foi categorizado previamente. Se um dos codões 611, 618, 620 ou 634 apresentar mutação, o prognóstico é pior do que quando os codões 609, 768, 790, 791 ou 804 são afetados. As mutações nos codões 883 ou 918 apontam o maior risco de doença avançada. (12) Além disso, uma superexpressão de miR-183 e miR375 está associada a uma maior taxa de metástases e mortalidade. Por outro lado, o miR-224 é um regulador génico que pode representar um prognóstico mais favorável (19)

Um indicador confiável da progressão do CMT é o *dt* do CEA ou da CTN sérica. Caso o CTN-*dt* seja superior a 2 anos, a sobrevida a 5 e 10 anos é de 100%. Por outro lado, um *dt* da CTN <2 anos está associado a um pior prognóstico, nomeadamente, CTN-*dt* entre 6 meses e 2 anos está associado a uma TS a 5 e 10 anos de 92% e 37%, enquanto num CTN-*dt* <6 meses a TS no mesmo período de tempo é de 25% e 8%, respetivamente. (12,21)

Numa análise, constatou-se a presença de doença imagiológica ou sintomática em 1 ano em 94% dos pacientes que apresentaram CTN-*dt* < 2 anos, enquanto nos pacientes com CTN-*dt*>2 anos ocorreu estabilidade da doença durante um ano em 86% dos pacientes. A sobrevida é de 8 anos em CTN-*dt* entre 6 meses e 2 anos e em CTN-*dt* menor que 6 meses a sobrevida global é de 2 anos. (34)

A terapia profilática é, normalmente, considerada como curativa, não apresentando, por regra, recorrência ou mortalidade associada à doença. (12)

Nos casos de CMT hereditário, nos indivíduos portadores de mutação no *RET*, a tireoidectomia profilática é o principal fator de prognóstico de cura e sobrevida. (9) O prognóstico é excelente em pacientes que apresentavam no pré-operatório CTN sérica inferior a 150pg/mL, tumor menor que 1cm e ausência de metástases. Posteriormente à cirurgia, os pacientes que apresentarem níveis de CTN basal e estimulada indetetáveis, têm uma TS aos 10 anos de quase 100%. (21)

Capítulo 4 - Conclusão

O CMT é uma patologia rara e recente, que deriva das células C, o qual apresenta uma mortalidade e morbidade elevadas quando não tratado.

Pode ocorrer na forma esporádica e hereditária, sendo essencial, em ambas, o diagnóstico e tratamento precoce.

A base biológica e patofisiológica da doença tem sido cada vez melhor compreendida, permitindo uma abordagem mais personalizada. A genotipagem e a correlação genótipo-fenótipo são essenciais na abordagem personalizada da doença. O diagnóstico, prognóstico e o tratamento são cada vez mais individualizados, sendo a mutação presente um dos maiores fatores de decisão em cada um dos parâmetros. O estudo genético também tem uma grande importância no desenvolvimento de novos fármacos.

O único tratamento curativo existente, tanto em pacientes assintomáticos como nos com doença clínica evidente, é a cirurgia. A TT, consoante o caso, pode ou não ser acompanhada de esvaziamento linfático profilático, pois a reoperação é praticamente definida como método paliativo.

A abordagem da doença avançada é mais complexa, pois existe uma variedade de terapias que apesar de benéficas, não são curativas. A cirurgia, radioterapia local, quimioterapia, crioablação e terapias dirigidas constituem a panóplia de opções. A última é a que tem mostrado maiores desenvolvimentos, havendo já dois fármacos aprovados para tratamento do CMT, o vandetanib e cabozantinib, sendo que os resultados têm sido favoráveis. Porém, é necessário cautela sobre o balanço de riscos e benefícios, dado que a toma é crónica.

O futuro da doença passará pela melhor definição fisiopatológica da mesma e pelo desenvolvimento de fármacos ou associações terapêuticas, que permitam a remissão completa em pacientes nos quais a cirurgia já não será curativa. A criação de fármacos com ação supressiva nos genes e proteínas principais da via carcinogénica do CMT será o foco essencial no futuro desta doença, tentando simultaneamente anular os efeitos colaterais associados.

Bibliografia

1. Wells S a, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6).
2. Griebeler M, Gharib H, Thompson G. Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pract*. 2013;19(4).
3. Hazard J, Hawk W, Crile G. MEDULLARY (SOLID) CARCINOMA OF THE THYROID—A CLINICOPATHOLOGIC ENTITY. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19.
4. Ahmed S, Johnson PT, Horton KM, Lai H, Zaheer A, Tsai S, et al. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16- and 64-MDCT of the chest. *World J Radiol*. 2012;4(7):311-7.
5. García AH. Identificación de los factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y su correlación clínica. Universidad Complutense de Madrid. 2010.
6. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol*. 2010;2:11.
7. Samulski TD, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. The variable pathologic presentations of medullary and micro-medullary thyroid carcinoma: An institutional experience. *Pathol Res Pract*. 2014;210(3).
8. Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: A 25-year perspective. *Endocr Pathol*. 2014;25(1).
9. Hu MI, Ying AK, Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2).
10. Maia AL, Siqueira D, Kulczar MA V., Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(7).
11. Tricia A. Moo-Younga, Amber L. Traugotta and JFM. Sporadic and Familial Medullary Thyroid Carcinoma, State of the Art. 2016;34(5).
12. Manuel V, Valente C. Carcinoma Medular Da Tiroide Hereditário. 2014;
13. Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2006;370(1-2):2-8.

14. Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells S a, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet.* 1994;55(Penrose 1933):1076-82.
15. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2010;22(6):475-85.
16. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010;9(3):449-57.
17. Open Stax College. *Anatomy & Physiology.* Houston, Texas: OpenStax CNX; 2013. pp 674-677.
18. Chernock RD, Hagemann IS. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. Vol. 143, *American Journal of Clinical Pathology.* 2015. p. 768-77.
19. Pusztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the Cytologic and Molecular Features of Medullary Thyroid Carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(1):31-40.
20. Puñales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. Carcinoma medular de tireóide: aspectos moleculares, clínico-oncológicos e terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1).
21. Wells S a, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3149-64.
22. Magalhães PKR, Castro M De, Elias LLK, Maciel LMZ. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(5).
23. You YN, Lakhani V, Wells SA, Moley JF. Medullary Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15(3):639-60.
24. Ezabella MCL, Hayashida CY, Abelin NM a., Toledo SP a. Carcinoma Medular da Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1998;42(9).
25. Ganeshan D, Paulson E, Duran C, Cabanillas ME, Busaidy NL, Charnsangavej C. Current update on medullary thyroid carcinoma. Vol. 201, *American Journal of Roentgenology.* 2013.
26. Pierpaolo Trimboli M, Luca Giovanella, MD P, Anna Crescenzi M, Francesco Romanelli M, Stefano Valabrega M, Giuseppe Spriano M, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: An appraisal. *Head Neck.* 2013;36(10).
27. Puñales MK, Graf H, Gross JL, Maia AL. Rastreamento genético do carcinoma medular de tireóide: identificação de mutações no proto-oncogene ret. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46(6).

28. Hauache OM, Vieira JGH, Maciel RMB. Medular de Tiróide : Calcitonina Basal e. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2003;47(5).
29. Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC, Signorini PS, Valente FO, Oliveira MN, Kunii IS, Biscolla RP, Cerutti JM MR. Early Diagnosis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B : a Challenge for Physicians. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;(52(8)):1393-8.
30. Jo VY, Renshaw AA, Krane JF. Relative Sensitivity of Thyroid Fine-Needle Aspiration by Tumor Type and Size. Diagn Cytopathol. 2007;35(8):525-8.
31. Kim BH, Kim IJ. Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrinol Metab. 2016;31(3):392.
32. Tavares MR, Toledo SPA, Montenegro FLM, Moyses RA, Toledo RA, Sekyia T, et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics (Sao Paulo). 2012;67 Suppl 1(c):149-54.
33. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. Oncologist. 2013;18(10):1093-100.
34. Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). Clin Transl Oncol. 2016;18(8):769-75.

Anexo A

Tabela 7: Correlação genótipo-fenótipo, e seu risco associado, pela ATA. Adaptado de (15)

Exão	Mutação	Fenótipo	Nível de risco ATA
5	G321R	FMTC/NEM2A	A
8	C515S	FMTC/NEM2A	A
	G533C	FMTC/NEM2A	A
	532 duplication	FMTC	A
	531/9 base pair duplication	FMTC/NEM2A	A
10	R600Q	FMTC/NEM2A	A
	K603E	FMTC/NEM2A	A
	Y606C	FMTC	A
	C609F/R/G/S/Y	FMTC/NEM2A	B
	C611R/G/F/S/W/Y	FMTC/NEM2A	B
	C618R/G/F/S/Y	FMTC/NEM2A	B
	C620R/G/F/S/W/Y	FMTC/NEM2A	B
11	C630R/F/S/Y	FMTC/NEM2A	B
	D631Y	FMTC	B
	633/9 base pair duplication	FMTC/NEM2A	B
	634/12 base pair duplication	FMTC/NEM2A	B
	C634R	FMTC/NEM2A	C
	C634G/F/S/W/Y	FMTC/NEM2A	C
	635/insertion ELCR; T636P	FMTC/NEM2A	A
	S649L	FMTC/NEM2A	A
	K666E	FMTC/NEM2A	A
13	E768D	FMTC/NEM2A	A
	N776S	FMTC/NEM2A	A
	L790F	FMTC/NEM2A	A
	Y791F	FMTC/NEM2A	A
14	V804L	FMTC/NEM2A	A
	V804M	FMTC/NEM2A	A
	V804M _p E805K	NEM2B	D
	V804M _p Y806C	NEM2B	D
	G819K	FMTC	A
	R833C	FMTC	A
	R844Q	FMTC	A
15	R866W	FMTC/NEM2A	A
	A883F	NEM2B	D
	S891A	FMTC/NEM2A	A
16	R912P	FMTC/NEM2A	A
	M918T	NEM2B	D
13/14	V804M+V778I	FMTC/NEM2A	B
14/15	V804M _p S904C	NEM2B/NEM2A	D