

ARTICLE REVIEW

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: CARCINOMA MEDULAR DE
TIREOIDE**

Isabella Carvalho Oliveira¹, Virgílio Ribeiro Guedes², Maria Cristina da Silva Pranchevicius³

RESUMO

O câncer de tireoide é a neoplasia mais comum da região da cabeça e pescoço. Em relação ao tipo histológico, o adenocarcinoma é o mais frequente, chegando a 90% de todos os casos em diferentes séries. Dentre os tipos histológicos mais raros, encontra-se o carcinoma medular de tireoide (CMT). É uma neoplasia que acomete as células C, células produtoras de calcitonina, que evolui com rápida disseminação linfática e com desenvolvimento de metástases locais para os linfonodos e metástases à distância. Apresenta-se como tumor esporádico (75-80%) ou na forma hereditária (20-25%). Nessa última, apresenta-se como Carcinoma Medular de Tireoide Familiar (CMTF) ou como tumores nas síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla 2A e 2B (NEM 2A e NEM 2B).

Palavras-chave: Tireoide. Neoplasia. Carcinoma Medular de Tireoide. Calcitonina. Neoplasia Endócrina Múltipla.

¹ Curso de medicina, Universidade Federal do Tocantins (UFT);

² Docente, curso de medicina, Universidade Federal do Tocantins;

³ Docente, Departamento de Genética e Evolução, Universidade Federal de São Carlos (UFScar).

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia mais comum da região da cabeça e pescoço, representando 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos, possuindo prevalência três vezes maior no gênero feminino que no masculino, embora esta diferença decline após os 48 anos (VIANNA et al., 2012; CARVALHO, 2001). De acordo com informações do último Consenso de Tireoide, a incidência atual do câncer de tireoide não ultrapassa 24 casos por 100.000 habitantes, mas essa taxa vem aumentando nos últimos anos, já sendo a quarta neoplasia maligna mais frequente nas mulheres brasileiras (ROSÁRIO et al, 2013).

Em relação ao tipo histológico, o adenocarcinoma é o mais frequente, chegando a 90% de todos os casos em diferentes séries (VIANNA et al., 2012). Dentre os mais raros, encontra-se o carcinoma medular de tireoide (CMT), que corresponde a 5-8% dos tumores malignos da glândula, e que acomete as células C ou parafoliculares (células produtoras de calcitonina) (PUNALEZ et al., 2004). É um tumor com rápida disseminação linfática e com

desenvolvimento de metástases locais para os linfonodos das cadeias centrais, laterais, cervicais e mediastinais, além de metástases à distância, especialmente para o pulmão, o fígado e ossos (RODRIGUES et al., 2010; MÉNDEZ et al., 2002).

O CMT é mais frequente na forma esporádica (75-80%) que na forma hereditária (20-25%) (PUNALEZ et al., 2004; PONDER, 1999). Na forma hereditária, apresenta-se como um dos componentes das síndromes clínicas de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2), subclassificada como NEM tipo 2A, NEM 2B, Carcinoma Medular de Tireoide Familiar (CMTF) e outras formas hereditárias (PUNALEZ et al., 2004; ENG, 1996; MULLIGAN et al., 1993).

O CMT hereditário afeta aproximadamente um em cada 30.000 indivíduos e se caracteriza pela presença da mutação do proto-oncogene RET (Projeto Diretrizes, 2011). Os testes moleculares atualmente disponíveis formam a base para o manejo adequado da hereditariedade do tumor, pois o diagnóstico e, conseqüentemente, o

tratamento precoce melhoram significativamente o prognóstico no indivíduo afetado e nos carreadores assintomáticos (PUNALEZ et al., 2004; HESHMATI et al., 1997).

O diagnóstico do CMT baseia-se em achados clínicos, citológicos, testes laboratoriais e de imagem. A queixa mais frequente é o aparecimento de nódulo endurecido no pescoço, que pode representar tanto o tumor primário como a metástase linfonodal. A presença de sintomas sugestivos de hipercalcemia (hiperparatireoidismo por hiperplasia da paratireoide), e/ou de feocromocitoma (palpitações, irritabilidade, cefaleia e hipertensão), assim como rouquidão, disfagia e diarreia, devem ser investigadas. Tais dados da história clínica devem ser estendidos no interrogatório sobre os antecedentes dos familiares de primeiro e segundo grau de todos os pacientes com queixa de nódulo na região tireoidea, para explorar a possibilidade de se estar diante de um grupo de portadores de carcinoma medular hereditário (RODRIGUES et al., 2010).

REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão abordará as formas de apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento do carcinoma medular de tireoide. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema Carcinoma Medular de Tireoide, de 1993 a 2014, encontrados nas bases de dados Scielo, Periódico Capes e Bireme.

Carcinoma Medular Esporádico

Na forma esporádica, o CMT se apresenta como um tumor unifocal e unilateral, cujo diagnóstico ocorre na quinta ou sexta décadas de vida (PUNALEZ et al., 2004). Clinicamente, esses pacientes geralmente se apresentam com um nódulo tireoidiano isolado ou um linfonodo cervical palpável. O diagnóstico é feito por meio da combinação de análise citológica por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dosagem de calcitonina sérica. É cada vez maior o número de pacientes que são diagnosticados com essa doença através da detecção acidental de nódulos tireoidianos ou linfonodos durante ultrassom de carótida ou tomografia

computadorizada (TC) de pescoço ou tórax (BALL, 2007).

Carcinoma Medular Hereditário

Enquanto o CMT esporádico geralmente se apresenta como uma população unifocal de células tumorais clonais, o CMT hereditário é tipicamente multifocal e bilateral (SHEPET et al., 2013; PINCHOT et al., 2008), e inicialmente origina-se a partir de uma hiperplasia das células parafoliculares produtoras de calcitonina (PUNALEZ et al., 2004). Apresenta-se clinicamente como um nódulo ou massa cervical e, frequentemente, os pacientes já apresentam comprometimento dos linfonodos cervicais ao diagnóstico (PUNALEZ et al., 2004). Além disso, atinge pessoas mais novas e tem um curso muito mais agressivo (SHEPET et al., 2013; PINCHOT et al., 2008), levando a metástases a distância e sintomas paraneoplásicos nas fases mais tardias da doença (PUNALEZ et al., 2004; MACHENS et al., 2001; HESHMATI et al., 1997).

OCMT hereditário pode ocorrer em associação a outras neuroendocrinopatias sob a forma de

NEM tipo 2 (2A ou 2B) ou como CMT familiar isolado (sem outros tumores endócrinos) (SHEPET et al., 2013; ENG et al., 1996). O prognóstico da doença depende da mutação específica do proto-oncogene RET (SHEPET et al., 2013; CHEN et al., 2010; KOUVARAKI et al., 2005).

A forma mais comum de NEM é a NEM 2A que, juntamente com o CMTF, tem pico de incidência na terceira e quarta décadas de vida (PUNALEZ et al., 2004). Ele compreende o CMT como característica cardial, feocromocitoma em 50% dos casos e hiperparatireoidismo em 20% dos casos, dependendo da mutação envolvida (BALL, 2007). Existem, ainda, variantes raras de NEM 2A associadas à doença de Hirschsprung (HSCR) ou a manifestações cutâneas, traduzidas por líquen amiloide cutâneo (RODRIGUES et al., 2010; CARVALHO, 2007).

A NEM 2B é a mais distinta e agressiva dentre o NEM 2A, NEM 2B e o CMTF (RODRIGUES et al., 2010; CARVALHO, 2007), sendo diagnosticada ainda na infância (PUNALEZ et al., 2004). Caracteriza-se pela presença de CMT e feocromocitoma, associados ao

fenótipo habitus marfanoides, a neuromas de mucosa, ganglioneuromatoses intestinais e distúrbios neurológicos (RODRIGUES et al., 2010; CARVALHO, 2007). O envolvimento gastrointestinal pode causar diarreia e constipação intermitente, dor abdominal, megacólon e, ocasionalmente, obstrução intestinal (PUNALEZ et al., 2004; ENG et al., 1996; MULLIGAN et al., 1995; ENG et al., 1994).

O CMTF consiste na presença de CMT isolado em, pelo menos, quatro membros da mesma família, e as outras formas de CMT hereditário consistem no acometimento de dois ou três membros da mesma família com CMT, sem a presença de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo (PUNALEZ et al., 2004; MULLIGAN et al., 1995; ENG et al., 1996).

Diagnóstico

Sabe-se que a calcitonina é um biomarcador altamente específico e sensível para CMT e doenças das células C. Apesar de valores de calcitonina em CMT precoce e oculto poder situar-se no limite superior da normalidade, a grande maioria dos

pacientes com CMT exibem elevações significantes de calcitonina (BALL, 2007). No entanto, de acordo com a Diretriz de Câncer Medular de Tireoide, até o momento, o uso da dosagem sérica da calcitonina no rastreamento de CMT em pacientes com nódulos de tireoide permanece controverso. A falta de padronização dos valores de referência, resultados falso-positivos/negativos, valor preditivo positivo baixo de 15,4% ou 23,1% e a relação custo-efetividade ainda duvidosa contraindicam a sua utilização de forma rotineira na investigação da doença nodular de tireoide (ROSÁRIO et al., 2013). É um exame que deve sim ser solicitado em caso de suspeita de CMT, mas deve ter seu resultado analisado com cautela.

Apesar dessa controversa, a Diretriz de Câncer Medular da Tireoide assume que o nível de calcitonina pré-operatória se correlaciona com o tamanho e com o estadio tumoral, e é indicativo de presença de metástases locorregionais e/ou à distância e sua persistência em nível elevado contribui para avaliação do prognóstico de pacientes operados de CMT.

Concomitantemente à dosagem de calcitonina, os níveis do antígeno carcinoembrionário (CEA) podem fornecer informações válidas sobre a estratificação de risco em pacientes com CMT (BALL, 2007). Estudos mostraram que níveis séricos de CEA > 30 ng/ml foram incompatíveis com remissão cirúrgica. A taxa de comprometimento linfonodal central e lateral nesses pacientes era de 70%. Essa taxa aumentava para 90% se o CEA fosse maior que 100. Níveis de CEA superiores a 100 foram também associados a alto risco de comprometimento nodal contralateral e metástases à distância (BALL, 2007; MANCHEZ et al., 2006).

A sensibilidade da PAAF em diagnosticar tumores de tireoide é de 98,9%, e consegue definir CMT em 62 a 89% dos casos (Projeto Diretrizes, 2011). O esfregaço típico de CMT apresenta células usualmente solitárias, ou em grupos coesos isolados, grandes, variando na forma de ovais a redondas, poliédricas ou fusiformes, com predomínio de arranjos tridimensionais em um terço dos casos. O citoplasma pode ser abundante ou escasso e, usualmente, contem granulações

acidofílicas, visíveis com colorações específicas (Giemsa) (Projeto Diretrizes, 2011).

Apesar do padrão citológico típico do CMT, existem inúmeras falhas no diagnóstico citológico pré-cirúrgico e o fato do CMT não ser diagnosticado pela PAAF representa grande impacto clínico na evolução do paciente (Projeto Diretrizes, 2011). As limitações da PAAF no diagnóstico citológico de CMT compreendem punção em bócios multinodulares ou presença de microfocos de tumor em material puncionado com ausência das características citológicas típicas descritas, tendo menor sensibilidade de definir CMT em relação aos outros tumores de tireoide. O diagnóstico diferencial pode ser aprimorado pela adição de outras técnicas associadas à análise citológica, particularmente imunocitoquímica e a dosagem de calcitonina no aspirado da PAAF (Projeto Diretrizes, 2011).

O exame de imagem pela ultrassonografia permite observar a multiplicidade dos nódulos e auxilia a detecção de metástases linfonodais (SIQUEIRA et al., 2009; MAGALHÃES et

al., 2003; ENG et al., 1996). Nos pacientes com CMT, encontram-se nódulo(s) hipoeicoico(s), com calcificações no seu interior e ausência do "sinal do halo" em 89% dos casos. Fluxo sanguíneo intranodular foi encontrado em 79% dos casos e fluxo sanguíneo perinodular em 50% dos casos. O aspecto da hipoeogenicidade poderia lembrar o aspecto dos carcinomas papilíferos, mas no CMT há aspecto mais heterogêneo ou multinodular, microcalcificações e, algumas vezes, calcificações grosseiras; também há hipervascularização, com vasos centrais desorganizados (Projeto Diretrizes, 2011).

No entanto, a sensibilidade pré-operatória do ultrassom cervical é moderada, com 32% de pacientes sendo falso negativos após análise da região central do pescoço, e 14% sendo falso negativos após exame da porção ipsilateral do pescoço (BALL, 2007; MACHENS et al., 2005). O ultrassom é também altamente operador-dependente, e infelizmente muitos dos operadores ainda são inexperientes em localizar linfonodomegalias em quadros de câncer de tireoide (BALL, 2007). Se forem detectados linfonodos no espaço visceral do pescoço, é aconselhável a

realização de uma tomografia computadorizada (TC), para descartar a possibilidade de comprometimento de linfonodos mediastinais (SIQUEIRA et al., 2009; MAGALHÃES et al., 2003; ENG et al., 1996).

Exame molecular do protooncogene RET

Desde a identificação do RET como gene responsável pelo CMT associado à neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A e ao carcinoma medular de tireoide familiar (CMTF) em 1993 (Projeto Diretrizes, 2011; MULLIGAN et al., 1993) e a NEM 2B em 1994 (Projeto Diretrizes, 2011; ENG et al., 1994; CARLSON et al., 1994), o diagnóstico molecular tornou-se uma ferramenta fundamental no diagnóstico precoce, na determinação da conduta terapêutica e no prognóstico da neoplasia no indivíduo afetado e em familiares de risco (Projeto Diretrizes, 2011).

Dessa forma, a avaliação molecular está indicada em todos os pacientes portadores de hiperplasia das células C, CMT (familiar e esporádico) e/ou NEM 2 (BUGALHO et al., 2007; ENG et al., 1996; LIPS et al., 1994). Além

de identificar as formas familiares, o diagnóstico molecular precoce permite tomar condutas diagnósticas e terapêuticas que modificam a história natural da doença ao indicar a tireoidectomia profilática (MACHENS et al., 2003), dá informações do prognóstico da doença (SANSO et al., 2002) e permitir o adequado aconselhamento genético (WIENCH et al., 2001) (Projeto Diretrizes, 2011).

Tratamento

A cirurgia é atualmente o único tratamento efetivo disponível para pacientes com CMT, e o sucesso do tratamento depende do estágio clínico do paciente e da adequação da cirurgia inicial. Somado à apresentação clínica, o comportamento e prognóstico do tumor em pacientes com essa neoplasia é também muito variado (BRANDÃO et al., 2009).

Para pacientes com CMT palpável e diagnosticado, o procedimento recomendado é a tireoidectomia total com esvaziamento cervical radical modificado das regiões central e ipsilateral do pescoço, abrangendo os níveis II-VI (BALL, 2007).

A recorrência da doença, ou seja, uma elevação dos níveis de calcitonina, é um problema frequente no acompanhamento destes pacientes. O quadro clínico associado é o que melhor define a conduta nesses casos: (1) pacientes sintomáticos ou com doença cervical progressiva, mas sem evidências de metástases à distância são candidatos a um novo procedimento cirúrgico; (2) pacientes com curso indolente da doença, tratamento cirúrgico inicial adequado e métodos de imagem negativos podem ser acompanhados de maneira conservadora (PUNALES et al., 2004; RANDOLPH; MANIAR, 2000)

Se a cirurgia não é possível ou não for radical, apenas o tratamento com radioterapia externa pode permitir uma remissão completa do tumor (ROMAGNOLI et al., 2009). Quatro estudos não randomizados concordaram com o uso de radioterapia adjuvante no pós-operatório de pacientes com alto risco de recorrência do tumor, por exemplo, nos pacientes com tumor localmente invasivo, com margens cirúrgicas grosseiras, ou adenopatia extensa e com extensão extranodal. Nesses pacientes, a radioterapia adjuvante

pode reduzir a taxa de recorrência do tumor em 10 anos para 30-50%. A radioterapia é também útil no tratamento paliativo do tumor que enviou metástases ósseas (BALL, 2007).

DISCUSSÃO

Apesar de várias características clínicas poderem levantar a suspeita de CMT, o diagnóstico destes tumores é muitas vezes um desafio (CONSTANTE; FILETTI, 2011). De fato, na maioria dos trabalhos, a sensibilidade da PAAF para diagnóstico pré-cirúrgico de CMT é em torno de 40-50%, número substancialmente menor que o relatado para as neoplasias decorrentes de células foliculares (CONSTANTE; FILETTI, 2011; CONTANTE et al., 2009).

O diagnóstico de CMT a partir da dosagem de calcitonina sérica é um assunto que permanece controverso. Apesar de diversos grupos de pesquisadores terem comprovado a sua eficácia no diagnóstico precoce desse tumor, chegou-se ao consenso de que, para ser aceito como método diagnóstico efetivo, alguns critérios devem ser cumpridos, tais quais: permitir um diagnóstico precoce do tumor; ter alta especificidade e sensibilidade; apresentar relação custo-

benefício favorável (CONSTANTE; FILETTI, 2011).

Outra questão que desfavorece a utilização da dosagem de calcitonina sérica como método de rastreamento do CMT, é o não estabelecimento de pontos de corte de dosagem desse hormônio para diagnóstico da neoplasia. A falta de padronização dos valores de referência, resultados falso-positivos/negativos, valor preditivo positivo baixo de 15,4% (ELISEI et al., 2004) ou 23,1% (PAPI et al., 2006) e a relação custo-efetividade ainda duvidosa (CHEUNG et al., 2008) contraindicam a sua utilização de forma rotineira na investigação da doença nodular de tireoide (Projeto Diretrizes, 2011; MAIA et al., 2007; COOPER et al., 2006). O único consenso em relação a esse hormônio é o de que seu valor pré-operatório se correlaciona com o tamanho e com o estadio tumoral, é indicativo de presença de metástases locorregionais e/ou à distância, e sua persistência em nível elevado contribui para avaliação do prognóstico de pacientes operados (Projeto Diretrizes, 2011).

A aplicação do screening genético para o manejo adequado da

hereditariedade do CMT possibilita o diagnóstico precoce e é de fundamental importância, já que determina a conduta terapêutica e o prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares. Além disso, apresenta baixo custo e não possui efeitos colaterais (PUNALES et al., 2004). Os indivíduos que apresentarem mutações em genes relacionados ao CMT deverão se submeter à tireoidectomia total profilática, cirurgia essa que deverá ser realizada de acordo com o risco que a mutação confere ao paciente (BALL, 2007).

Dessa forma, o diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico radical são os principais meios para reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas ao CMT (CONSTANTE; FILETTI, 2011).

Em relação ao tratamento, a cirurgia ainda é o procedimento de escolha nos casos de CMT (PUNALES et al., 2004). A possibilidade de cura dessa neoplasia depende principalmente do estadiamento tumoral ao diagnóstico e da ressecção completa do tumor (PUNALES et al., 2004). A resposta ao tratamento com radioterapia externa é

considerada insatisfatória nesses pacientes, sendo benéfica apenas nos indivíduos com tumores inoperáveis com metástases ósseas, ou como terapia adjuvante no pós-operatório (PUNALES et al., 2004). Possíveis complicações da radioterapia externa sobre a região cervical incluem fibrose cervical, traqueíte actínica, disfagia crônica e paraplegia (HESHMATI et al., 1997).

CONCLUSÃO

O câncer medular de tireoide é uma neoplasia maligna rara que possui duas formas de apresentação, uma esporádica e uma hereditária. Esta última, por sua vez, abrange três apresentações clínicas, sendo elas: o câncer medular de tireoide familiar isolado, a NEM 2A e a NEM 2B.

Devido ao comportamento agressivo do tumor na maioria das formas de apresentação, ao se suspeitar de CMT, faz-se necessária uma investigação clínica detalhada, atentando-se para as características que falam a favor dessa neoplasia, tais como: localização do nódulo tireoidiano (principalmente no terço superior de um lobo); dor à palpação; hipocogenicidade com

microcalcificações, ao exame ultrassonográfico; anormalidades linfonodais; e associação com rubor e/ou diarreia (CONSTANTE; FILETTI, 2011). Nesses casos, deve-se solicitar um PAAF associado à análise citológica, que pode ou não ser complementada com dosagem de calcitonina sérica.

Essa revisão bibliográfica serviu, portanto, para elucidar as características do carcinoma medular de tireoide, bem como chamar a atenção para sua gravidade e para a necessidade de um diagnóstico precoce, uma vez que essa neoplasia tende a se disseminar pelas vias linfáticas, podendo atingir órgãos distantes como ossos, pulmões e fígado.

MEDULLARY CARCINOMA OF THYROID: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The thyroid cancer is the most common cancer of the head and neck region. Regarding histological type, adenocarcinoma is the most frequent, reaching 90% of all cases in different series. The medullary thyroid carcinoma (MTC) is included as the rarer histological types. It is a cancer that

affects the C cells, calcitonin-producing cells, that progresses fastly with lymphatic spread and development of local metastases to lymph nodes and distant metastases. It presents as a sporadic tumor (75-80%) or hereditary form (20-25%). In the latter, presents itself as Medullary Carcinoma of Thyroid Family (FMTC) or as tumors in multiple endocrine neoplasia syndromes 2A and 2B (MEN 2A and 2B).

Keywords: Thyroid. Neoplasia. Medullary Carcinoma of Thyroid. Calcitonin. Multiple Endocrine Neoplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALL, D.W. Medullary Thyroid Cancer: monitoring and therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 36, n. 3, p. 823-828, 2007.
2. BRANDÃO, L.G. et al. Prognostic influence of clinical and pathological factors in medullary thyroid carcinoma: a study of 53 cases. *Clinics*, v. 64, n. 9, p. 849-856, 2009.
3. BUGALHO, M.J. et al. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early

- thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery*, v. 141, p. 90-95, 2007.
4. CARLSON, K.M. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 91, p. 1579-1583, 1994.
 5. CARVALHO, M.B. *Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001.
 6. CARVALHO, M.B. *Tratado de tireóide e paratireóide*. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, 2007.
 7. CHEN, H. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*, v. 39, n. 6, p. 775-783, 2010.
 8. CHEUNG, K. et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, p. 2173-2180, 2008.
 9. CONSTANTE, G. et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, v. 5, p. 35-44, 2009.
 10. CONSTANTE, G.; FILETTI, S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *The Oncologist*, v. 16, p. 49-52, 2011.
 11. COOPER, D.S. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 16, p. 109-142, 2006.
 12. ELISEI, R. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10.864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 89, p. 163-168,

- 2004.
13. ENG, C. et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *Journal of the American Medical Association*, v. 276, n. 19, p. 1575-1579, 1996.
 14. ENG, C. et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the *R E T* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Human Molecular Genetics*, v. 3, p. 237-241, 1994.
 15. HESHMATI, H.M. et al. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *American Journal of Medicine*, v. 103, p. 60-69, 1997.
 16. KOUVARAKI, M.A. et al. *RET* proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*, v. 15, n. 6, p. 531-544, 2005.
 17. LIPS, C.J. et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *The New England Journal of Medicine*, v. 331, p. 828-835, 1994.
 18. MACHENS, A. et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86, p. 1104-1109, 2001.
 19. MACHENS, A. et al. Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? *Surgery*, v. 139, n. 1, p.28-32, 2006.
 20. MACHENS, A. et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 4, p. 2029-2034, 2005.
 21. MACHENS, A. et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 349, p. 1517-1525, 2003.

22. MAIA, A.L. et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 51, p. 867-893, 2007.
23. MAGALHÃES, P.K.R. et al. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 47, n. 5, p. 5515-5528, 2003.
24. MÉNDEZ, A.S. et al. Medullar carcinoma of thyroid: a purpose of a case. *Colegio de Medicos de Estado de Táchira*, v. 11, n. 3, p. 46-48, 2002.
25. MULLIGAN, L.M. et al. Germ-line mutation of the *RET* protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a. *Nature*, p. 363-458, 1993.
26. MULLIGAN, L.M. et al. International *RET* mutation consortium. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of international *RET* mutation consortium. *Journal of Internal Medicine*, v. 238, p.343-346, 1995.
27. PAPI, G. et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 29, p. 427-437, 2006.
28. PINCHOT, S.N. et al. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 4, n. 5, p.935-947, 2008.
29. PONDER, B.A. The phenotypes associated with *RET* mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Cancer Research*, v. 59, p. 1736-42, 1999.
30. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira (AMB). Agência Nacional de Saúde Complementar (ANSS). Câncer Medular de Tireoide: Diagnóstico. AMB/ANSS 2011. Disponível em <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_medular_de_tireoide-seguimento.pdf> Acesso em 2 de julho de 2014.
31. PUNALES, M.K. et al. Carcinoma medular de tireoide:

- aspectos moleculares, clínicos-oncológicos e terapêuticos. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 48, 2004.
32. RANDOLPH, G.W; MANIAR, D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer control*, v. 7, p. 253-260, 2000.
33. RODRIGUES, A.A.N. et al. Carcinoma medular de tireoide. *Revista de Ciências Médicas*, v. 19, n. 1-6, p. 91-97, 2010.
34. ROMAGNOLI, S. et al. Targeted molecular therapies in thyroid carcinoma. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 53, n. 9, 2009.
35. ROSÁRIO, P.W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 57, n. 4, 2013.
36. SANSO, G.E. et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer*, v. 15, n. 94, p. 323-330, 2002.
37. SHEPET, K. et al. Hereditary Medullary Thyroid Cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Annals of Surgical Oncology*, v. 20, n. 5, p. 1451-1455, 2013.
38. SIQUEIRA, D. et al. Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in washout fluid from fine needle aspiration of cervical lymph node. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 53, n. 4, p. 479-81, 2009.
39. VIANNA, D.M.V. et al. The histological rarity of thyroid cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 78, n. 4, p. 48-51, 2012.
40. WIENCH, M. et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *Journal of Clinical Oncology*, v. 19, p. 1374-1380, 2001.