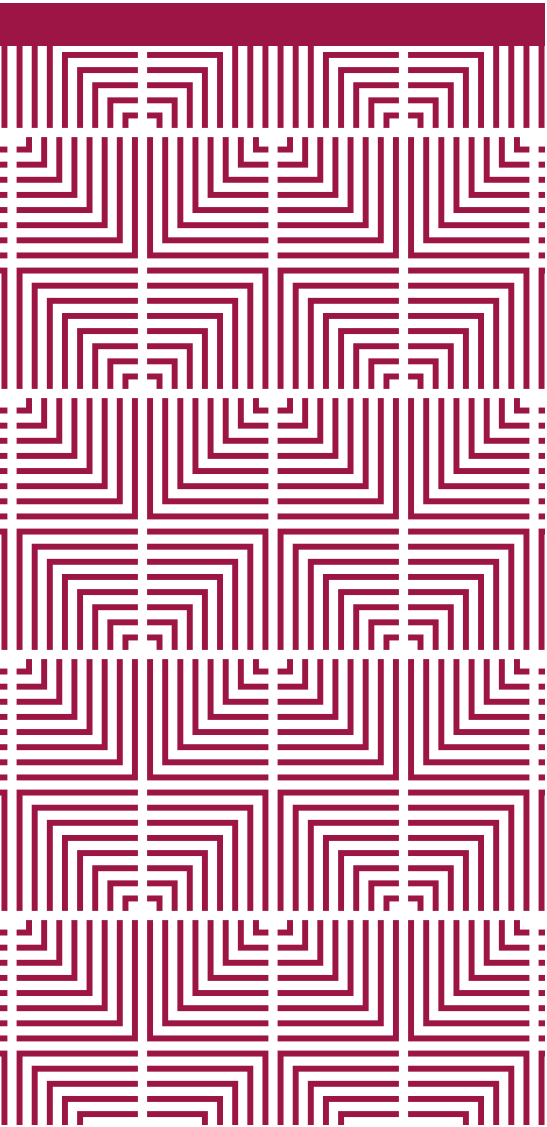


The logo for the Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) consists of the letters 'SBOC' in white, bold, sans-serif font, centered within a dark blue square.

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados
pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A large, intricate geometric pattern made of dark red lines, forming a grid of interlocking squares and rectangles, occupies the left side of the page.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDE

AUTORES

Dr^o. Duílio Reis da Rocha Filha
Dr^o. Ana Amélia Oliveira Hoff

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

| | |
|--------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| CEA | <i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário) |
| CMT | Carcinoma medular de tireoide |
| DTIC | Dacarbazina |
| EV | Endovenoso |
| FR | Força de recomendação |
| LFN | Linfonodo(s) |
| MEN | <i>Multiple Endocrine Neoplasia</i> (neoplasia endócrina múltipla) |
| MET | gene MET |
| NE | Nível de evidência |
| PET/CT | <i>Positron emission tomography/computed tomography</i> |
| QT | Quimioterapia |
| RET | gene RET |
| RT | Radioterapia |
| TC | Tomografia computadorizada |
| USG | Ultrassonografia |
| VEGFR2 | <i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i> |
| VO | Via oral |

Estadiamento¹

| Tumor primário | |
|----------------|---|
| T | Definição |
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| T1a | Tumor ≤ 1cm, limitado à tireoide |
| T1b | Tumor > 1cm e ≤ 2cm, limitado à tireoide |
| T2 | Tumor > 2cm e ≤ 4cm, limitado à tireoide |
| T3 | Tumor > 4cm, limitado à tireoide ou extensão extratireoidiana mínima (músculos infra-hioideos) |
| T3a | Tumor > 4cm, limitado à tireoide |
| T3b | Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana mínima (apenas músculos infra-hioideos) |
| T4 | Doença avançada |
| T4a | Tumor de qualquer dimensão, com extensão além da cápsula com invasão de partes moles subcutâneas, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente |
| T4b | Tumor de qualquer dimensão, com invasão da fáscia pré-vertebral ou envolvimento da artéria carótida ou de vaso mediastinal |

| Linfonodos | |
|------------|---|
| N | Definição |
| Nx | Não avaliável |
| N0 | Ausência de metástases em LFN regionais |
| N0a | 1+ LFN benigno confirmado cito- e histologicamente |
| N0b | Sem evidência de metástase em LFN regionais |
| N1 | Metástase em LFN regionais |
| N1a | Metástase em LFN regionais níveis VI ou VII (doença uni- ou bilateral) |
| N1b | Metástase em LFN regionais níveis I, II, III, IV ou V (uni-, bi- ou contralateral) ou em LFN retrofaríngeos |

| Metástases | |
|------------|------------------------------------|
| M | Definição |
| M0 | Ausência de metástases à distância |
| M1 | Presença de metástases à distância |

Agrupamento TNM

| Estádio | T | N | M |
|---------|----------|----------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2/T3 | N0 | M0 |
| III | T1-T3 | N1a | M0 |
| IVA | T4a | Qualquer | M0 |
| | T1-T3 | N1a | M0 |
| IVB | T4b | Qualquer | M0 |
| IVC | Qualquer | Qualquer | M1 |



Exames para estadiamento

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é uma neoplasia neuroendócrina das células C tireoideanas. Corresponde a 5% do total de tumores da tireoide e habitualmente tem evolução indolente, embora seu curso clínico seja heterogêneo. Cerca de 25% dos CMT são hereditários, associados à neoplasia endócrina múltipla (MEN) do tipo 2A e 2B².

Mutações germinativas do gene RET estão presentes em mais de 95% dos pacientes com MEN 2A e MEN 2B, ao passo que são identificadas em 6-10% dos doentes com CMT com apresentação aparentemente esporádica³.

A investigação inicial inclui:

- Pesquisa de marcadores tumorais (calcitonina e CEA);
- Exclusão de hiperparatireoidismo primário e feocromocitoma (condições associadas a MEN2);
- Imagens do pescoço em todos os pacientes, acompanhadas de estadiamento de tórax, abdome e ossos, se calcitonina superior a 500pg/mL ou suspeita de disseminação à distância⁴.

Recomendamos a pesquisa de mutação do gene RET como parte da abordagem inicial de pacientes com CMT⁵.

Tratamento

Doença inicial

Tratamento cirúrgico

Tireoidectomia total com esvaziamento cervical central bilateral (nível VI);

No caso de metástases em LFN cervicais em nível II a V ou doença volumosa em nível VI, recomenda-se ainda esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral total;

Considerar RT adjuvante caso se identifique doença T4 ou com margens positivas;

Avaliar reabordagem do pescoço se a primeira intervenção tiver sido incompleta ou se houver detecção de recidiva local ressecável^{4,5}.

Doença avançada irresssecável ou metastática

Seguimento clínico exclusivo³;

Metastasectomia ou terapias ablativas em casos selecionados⁴;

Terapia-alvo

- Vandetanibe 300mg/dia VO continuamente (NE I/FR A)⁶;
- Cabozantinibe 140mg/dia VO continuamente (NE I/FR A)⁷;
- Outros agentes, como Sunitinibe, Sorafenibe, Pazopanibe e Lenvatinibe (NE V/FR C)^{8,9}.

QT citotóxica (NE V/FR C)

- Dacarbazina (DTIC) 1.000mg/m² EV D1 a cada 4 semanas
- DTIC 250mg/m² + 5-FU 450mg/m² EV D1 a D5 a cada 4 semanas¹¹;
- 5-FU 250-500mg/m² + Epirrubicina 25-30mg/m² + DTIC 200mg/m² EV D1 a D3 a cada 3 semanas¹²;
- Ciclofosfamida 750mg/m² EV D1 + Vincristina 1,4mg/m² EV D1 + DTIC 600mg/m² EV D1 e D2 a cada 3 semanas¹³;
- Doxorubicina 60mg/m² EV D1 a cada 3 semanas¹⁴.

Terapia com radioisótopos (NE V/FR C)

- MIBG¹⁵;
- Lutécio ou Ítrio radioativos¹⁶.

Terapia de suporte

- Agentes antimotilidade, como loperamida ou análogos da somatostatina em pacientes com sintomas hormonais da doença (NE V/FR C)⁴;
- Bisfosfonados ou Denosumabe, em caso de metástases ósseas (NE V/FR C);
- RT paliativa pode ser empregada se houver doença localmente avançada ou metástases ósseas sintomáticas^{4,5}.



Considerações e bases científicas para recomendações

A história natural do CMT é comumente indolente, de forma que um período de observação exclusiva é recomendado em boa parte dos pacientes. Caso se documente progressão clinicamente significativa da doença (maior que 20% ao ano), sintomas clínicos atribuídos às metástases ou grande volume tumoral, a terapia sistêmica será considerada^{4,5}.

As opções terapêuticas são:

a. Vandetanibe e cabozantinibe: são as únicas drogas com atividade documentada em estudo de fase III. Em comparação com placebo, o vandetanibe, um agente que bloqueia a sinalização de RET, VEGFR e EGFR, mostrou aumento significativo da sobrevida livre de progressão (SLP) (mediana 19,3 meses *versus* não atingida; HR 0,46; IC 95% 0,31-0,69; $p < 0,001$), da taxa de resposta (13% *versus* 45%, $p < 0,001$) e da resposta bioquímica (3% *versus* 69%, $p < 0,001$), quando comparado com placebo⁶. Em outro estudo controlado com placebo, o cabozantinibe, um inibidor oral de MET, VEGFR2 e RET, associou-se com aumento da SLP (mediana 4 *versus* 11,2 meses; HR 0,28; IC 95% 0,19-0,40; $p < 0,0001$) e da taxa de resposta (0% *versus* 28%; $p < 0,0001$)⁷.

b. Outros inibidores de tirosina-quinase, como sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e lenvatinibe, estão associados a taxa de resposta de até 36% e benefício clínico em até 92% dos pacientes em pequenos estudos de fase II, e podem ser considerados após falha a vandetanibe ou cabozantinibe^{8,9}.

QT sistêmica: Os estudos que sustentam tal indicação são pequenos e heterogêneos, com taxas de resposta em torno de 15% e de benefício clínico em torno de 40%. A maioria dos estudos avaliou esquemas com dacarbazina¹⁰⁻¹³. Devido à toxicidade à ausência de impacto documentado em estudo randomizado, seu uso tem sido restrito aos pacientes com doença em progressão rápida, àqueles previamente expostos a um inibidor de tirosina-quinase ou aos doentes para quem a terapia-alvo está indisponível⁴.

O papel da terapia com radionuclídeos é controverso. Tem-se mostrado que ¹³¹I-MIBG promove resposta em até 35% dos pacientes e alívio dos sintomas em até 60% dos casos¹⁵. Pequenos estudos também mostram atividade da terapia com lutécio ou ítrio radioativo, com taxa de resposta em torno de 15% e baixa morbidade¹⁶. Contudo, a Associação Americana de Tireoide sugere que o emprego de radionuclídeos deve ser limitado ao cenário investigacional⁴.

Terapia com agentes antimotilidade é indicada em pacientes com diarreia secundária à produção de mediadores hormonais⁴. Análogos da somatostatina ou terapias ablativas podem ser considerados em casos de sintomas hormonais refratários⁴. Bisfosfonatos ou denosumabe são opções em pacientes com metástases ósseas⁵. O uso de análogos de somatostatina não são úteis para controle de sintomas associados à doença metastática como diarreia e rubor facial.



Seguimento

Calcitonina e CEA

- 2-3 meses após a cirurgia;
- Após, semestral por 2 anos;
- A partir de então, anual.

Considerar USG cervical em cada visita;

Rastreamento anual de feocromocitoma e hiperparatireoidismo se evidência de MEN2⁵.



Considerações e bases científicas para recomendações

No caso de elevação de CEA ou calcitonina no seguimento pós-operatório, recomenda-se a realização de USG e/ou TC de pescoço, além de TCs de tórax e abdome (especialmente se calcitonina ≥ 150 pg/mL).

Não há evidências fortes para o uso de PET/CT. Caso a investigação não mostre evidência de neoplasia em atividade, sugere-se monitorização semestral dos marcadores, com redução do intervalo dos exames e repetição das TCs no caso de ascensão significativa.

Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Gree F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., organizadores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8o ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K, 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*. agosto de 2010;39(6):775–83.
- 3.** 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*. agosto de 2016;18(8):769–75.
- 4.** Wells SA, 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*. junho de 2015;25(6):567–610.
- 5.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid Cancer [Internet]. 2019 [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
- 6.** Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 10 de janeiro de 2012;30(2):134–41.
- 7.** Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 10 de outubro de 2013;31(29):3639–46.
- 8.** Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*. novembro de 2016;50:89–98.
- 9.** Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 1o de janeiro de 2016;22(1):44–53.
- 10.** Kessinger A, Foley JF, Lemon HM. Therapy of malignant APUD cell tumors. Effectiveness of DTIC. *Cancer*. 1o de março de 1983;51(5):790–4.

- 11.** Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol.* outubro de 1994;5(8):763–5.
- 12.** Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 15 de julho de 1998;83(2):372–8.
- 13.** Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC, Unger N, Yucec A, Lahner H, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* outubro de 2011;119(9):540–3.
- 14.** Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* março de 2008;40(3):210–3.
- 15.** Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E. Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med.* março de 2000;44(1):77–87.
- 16.** Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Semin Nucl Med.* maio de 2016;46(3):215–24.