

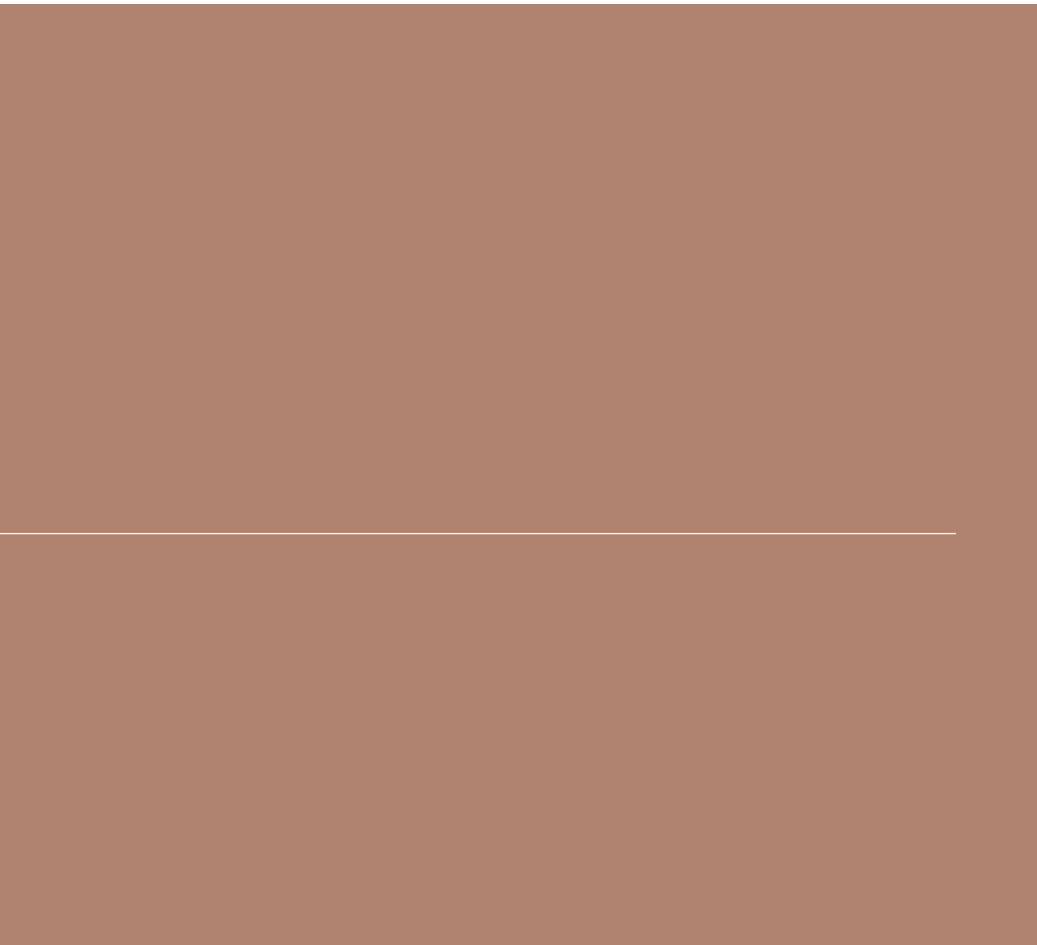
CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

DÚLIO REIS DA ROCHA FILHO

Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará

ANA AMÉLIA OLIVEIRA HOFF

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo



Introdução

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 2B.¹ 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 esporádico.²

A investigação inicial inclui a pesquisa de marcadores tumorais (calcitonina e CEA); exclusão de hiperparatireoidismo primário e feocromocitoma (condições associadas a MEN2); e imagens do pescoço em todos os pacientes, acompanhadas de estadiamento de tórax, abdome e ossos se calcitonina superior a 500 pg/mL ou suspeita de disseminação à distância.³ Recomendamos a pesquisa de mutação do gene RET como parte da abordagem inicial de pacientes com CMT.⁴

Estadiamento

T - Tumor primário

T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm, limitado à tireoide
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm, limitado à tireoide
T3	Tumor > 4 cm limitado à tireoide ou extensão extratireoideana mínima
T4a	Extensão além da cápsula com invasão de partes moles subcutâneas, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
T4b	Invasão da fáscia pré-vertebral ou envolvimento da artéria carótida ou de vaso mediastinal

N - Linfonodos regionais

N0	Ausência de metástases linfonodais regionais
N1a	Metástase em linfonodo no nível VI (pré-traqueal, paratraqueal ou pré-laríngeo)
N1b	Metástase em linfonodo cervical, retrofaríngeo ou mediastinal superior

M - Metástases à distância

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

Grupamento por Estádios

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2-3	N0	M0
Estadio III	T1-3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0-1a	M0
	T1-4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estadio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Abordagem terapêutica

Doença Inicial

Tratamento cirúrgico:

- Tireoidectomia total com esvaziamento cervical central bilateral (nível VI). No caso de metástases linfonodais cervicais em nível II a V ou doença volumosa em nível VI, recomenda-se ainda esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral total. Considerar radioterapia adjuvante caso se identifique doença T4 ou com margens positivas.^{3,4}

Seguimento:

- Calcitonina e CEA 2-3 meses após a cirurgia, depois semestral por dois anos, e a partir de então anual; considerar ultrassonografia cervical em cada visita. Rastreamento anual de feocromocitoma e hiperparatireoidismo se evidência de MEN2.⁴

CONSIDERAÇÕES

No caso de elevação de CEA ou calcitonina no seguimento pós-operatório, recomenda-se a realização de ultrassonografia e/ou tomografia de pescoço, além de tomografias 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 tomografias no caso de ascensão significativa. Avaliar reabordagem do pescoço se a primeira intervenção tiver sido incompleta ou se houver detecção de recidiva local ressecável.^{3,4}

Doença localmente avançada irressecável ou metastática

Seguimento clínico exclusivo²

Metastasesectomia ou terapias ablativas em casos selecionados³

Terapia-alvo

- Vandetanibe 300 mg/dia⁵ (NE1 GRA)
- Cabozantinibe 140 mg/dia⁶ (NE1 GRA)
- Outros agentes, como sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e lenvatinibe^{7,8} (NE5 GRC)

Quimioterapia citotóxica (NE5 GRC)

- Dacarbazina (DTIC) 1.000 mg/m² D1 a cada 4 semanas⁹
- DTIC 250 mg/m² D1-5 e 5FU 450 mg/m² D1-5 a cada 28 dias¹⁰
- 5FU 250-500 mg/m² D1-3, epirrubicina 25-30 mg/m² D1-3 e DTIC 200 mg/m² D1-3 a cada 21 dias¹¹
- Ciclofosfamida 750 mg/m² D1, vincristina 1,4 mg/m² D1 e DTIC 600 mg/m² D1 e D2 a cada 21 dias¹²
- Doxorrubicina 60 mg/m² a cada 21 dias¹³

Terapia com radioisótopos

- MIBG¹⁴ (NE5 GRC)
- Lutécio ou ítrio radioativo¹⁵ (NE5 GRC)

Terapia de suporte

- Agentes antimotilidade, como loperamida, ou análogos da somatostatina em pacientes com sintomas hormonais da doença³ (NE5 GRC)
- Bisfosfonatos ou denosumabe se metástases ósseas (NE5 GRC)
- Radioterapia paliativa pode ser empregada se houver doença localmente avançada ou metástases ósseas sintomáticas^{3,4}

CONSIDERAÇÕES

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.^{3,4} As opções terapêuticas são:

1. 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 vs. não atingida; HR 0,46, IC 95% 0,31-0,69, $p < 0,001$), da taxa de resposta (13% vs. 45%, $p < 0,001$) e da resposta bioquímica (3% vs. 69%, $p < 0,001$), quando comparado com placebo.⁵ Em outro estudo controlado com placebo, o cabozantinibe, um inibidor oral de MET, VEGFR2 e RET ainda não aprovado no Brasil, associou-se com aumento da SLP (mediana 4,0 meses vs. 11,2 meses; HR 0,28, IC 95% 0,19-0,40, $p < 0,0001$) e da taxa de resposta (0% vs. 28%, $p < 0,0001$).⁶ 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.^{7,8}

2. Quimioterapia 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 dacarbazina.⁹⁻¹² 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 indisponível.³

3. O papel da terapia com radionucléidos é controverso. Tem-se mostrado que ¹³¹I-MIBG promove resposta em até 35% dos pacientes e alívio dos sintomas em até 60% dos casos.¹⁴ Pequenos estudos também mostram atividade da terapia com lutécio ou ítrio radioativo, com taxa de resposta em torno de 15% e baixa morbidade.¹⁵ Contudo, a Associação Americana de Tireoide sugere que o emprego de radionucléidos deve ser limitado ao cenário investigacional.³

4. Terapia com agentes antimotilidade é indicada em pacientes com diarreia secundária à produção de mediadores hormonais.³ Análogos da somatostatina ou terapias ablativas podem ser considerados em casos de sintomas hormonais refratários.³ Bisfosfonatos ou denosumabe são opções em pacientes com metástases ósseas.⁴ O uso de análogos de somatostatina não são úteis para controle de sintomas associados à doença metastática como diarreia e rubor facial.

REFERÊNCIAS

1. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS 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* 2010; 39(6):775-83.
2. Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, 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.
3. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25(6):567-610.
4. [NCCN]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma version 2.2017. Available from: <URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf> [2017 mai 26].
5. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
6. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29):3639-46.
7. Ernani V, Kumar M, Chen AY, et al. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:89-98.

8. Schlumberger M, Jarzab B, cabanillas ME et al. A Phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 22(1):44-53.
9. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM. Therapy of malignant APUD cell tumors. Effectiveness of DTIC. *Cancer* 1983;51(5):790-4.
10. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5(8):763-5.
11. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998; 83(2):372-8.
12. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(9):540-3.
13. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2008; 40(3):210-3.
14. Castellani MR, Chiti A, Seregini E, et al. Role of ¹³¹Imetaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med* 2000;44:77-87.
15. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Semin Nucl Med* 2016; 46(3):215-24.