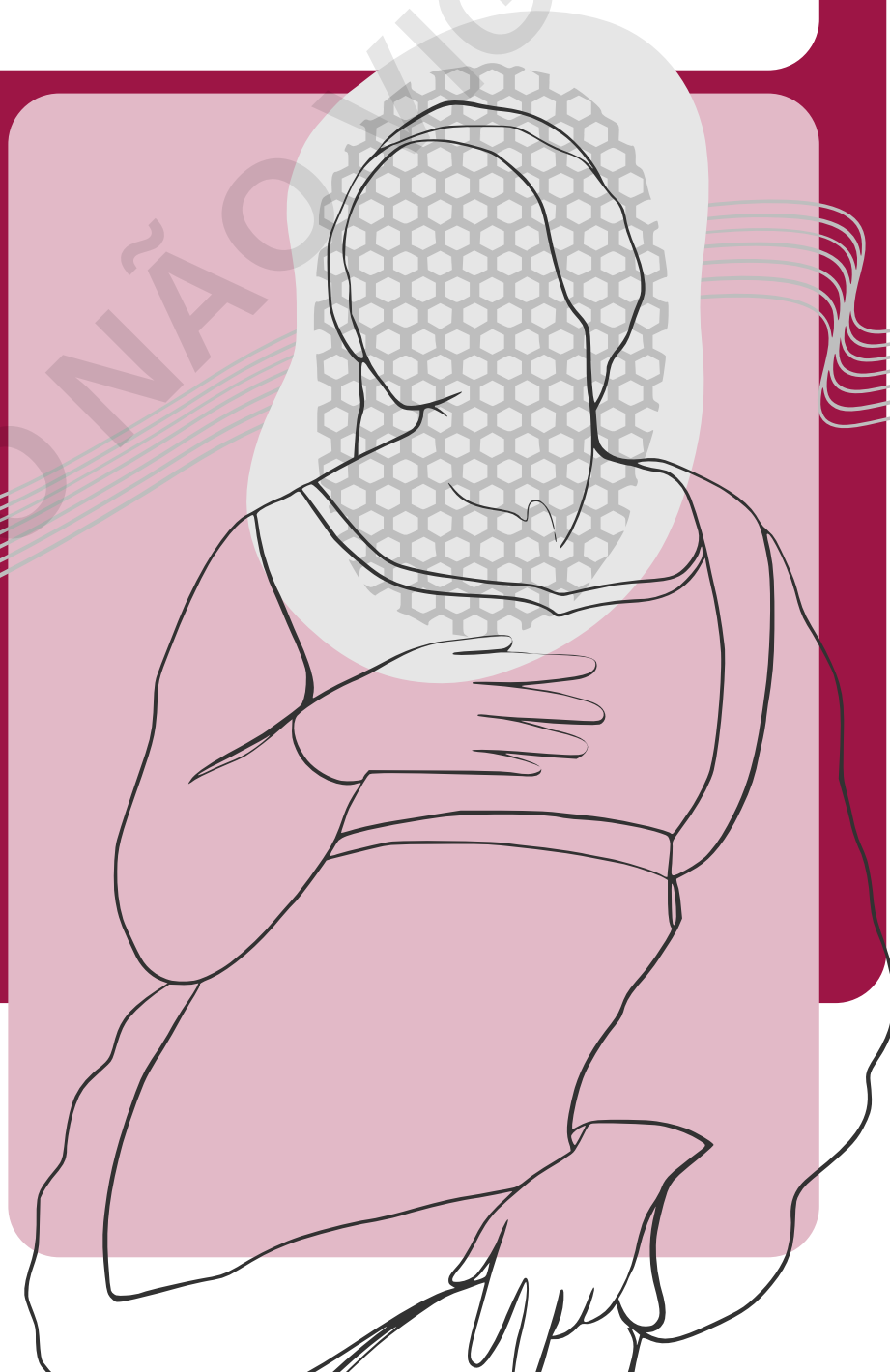


Carcinoma medular de tireoide

20
24



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinoma medular de tireoide. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Cabeça e Pescoço SBOC

Dr. Gilberto de Castro Júnior
Dra. Aline Lauda Freitas Chaves
Dra. Milena Perez Mak
Dr. Pedro Rafael Martins de Marchi
Dr. Thiago Bueno de Oliveira
Dr. Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Colaboração

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço (GBCP)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinoma medular de tireoide" **DATA DE PUBLICAÇÃO** 01/05/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Santa Catarina de Alexandria" de Rafael Sanzio, 1508) **CONTATO** SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

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)
NE	Nível de evidência
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
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 ≤ 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 extratireoidiana mínima (músculos infra-hioideos)
T3a	Tumor > 4 cm, 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	N1b	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 75% dos casos são esporádicos e 25% são hereditários, associados à neoplasia endócrina múltipla (MEN) do tipo 2A e 2B.²

Mutações germinativas do gene *RET* estão presentes em mais de 95% dos pacientes com MEN 2A e MEN 2B. Nos casos esporádicos, 65% apresentam mutações somáticas do *RET* e 6-10%, germinativas.³

A investigação inicial inclui:

- Pesquisa de marcadores tumorais (calcitonina e CEA);
- Exclusão de hiperparatireoidismo primário e feocromocitoma (condições associadas a MEN2);
- TC/RM do pescoço em todos os pacientes, acompanhadas de TC de tórax, RM de abdome e cintilografia óssea se calcitonina superior a 500 pg/mL ou suspeita de disseminação à distância.⁴

Recomendamos a pesquisa de mutação do gene *RET* como parte da abordagem inicial de pacientes com CMT.⁵

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 exclusivo, se baixo volume de doença e paciente oligossintomático;

Metastasectomia ou terapias ablativas em casos selecionados;

Tipo de tratamento	Opções	NE/FR
Terapia-alvo	Vandetanibe 300 mg/dia VO continuamente (sem mutação <i>RET</i> ou contraindicação/indisponibilidade do selpercatinibe)	NE ALTO/FR FORTE
	Cabozantinibe 60 mg/dia VO continuamente (sem mutação <i>RET</i> ou contraindicação/indisponibilidade do selpercatinibe)	NE MODERADO/FR FORTE
	Selpercatinibe (se mutação do <i>RET</i> presente)	NE ALTO/FR FORTE
	Outros agentes, como Sunitinibe, Sorafenibe, Pazopanibe e Lenvatinibe	NE BAIXO/FR FRACA
QT citotóxica	Dacarbazina (DTIC) 1.000 mg/m ² EV D1 a cada 4 semanas	NE BAIXO/FR FRACA
	DTIC 250 mg/m ² + 5-FU 450 mg/m ² EV D1 a D5 a cada 4 semanas	NE BAIXO/FR FRACA
	Ciclofosfamida 750 mg/m ² EV D1 + Vincristina 1,4 mg/m ² EV D1 + DTIC 600 mg/m ² EV D1 e D2 a cada 3 semanas	NE BAIXO/FR FRACA
	5-FU 250-500 mg/m ² + Epirrubicina 25-30 mg/m ² + DTIC 200 mg/m ² EV D1 a D3 a cada 3 semanas	NE BAIXO/FR FRACA
	Doxorrubicina 60 mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas	NE BAIXO/FR FRACA
Terapia com radioisótopos	MIBG	NE BAIXO/FR FRACA
	Lutécio ou Ítrio radioativos	NE BAIXO/FR FRACA

Terapia de suporte:

- Agentes antimotilidade, como loperamida ou análogos da somatostatina em pacientes com sintomas hormonais da doença;
- Bisfosfonados ou Denosumabe, em caso de metástases ósseas;
- 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:

- Selpercatinibe: o estudo de fase III, randomizado, prospectivo, Libretto-531, comparou tratamento de 1ª linha com selpercatinibe (inibidor seletivo do RET) *versus* cabozantinibe ou vandetanibe, em 291 pacientes com CMT com mutação do RET, localmente avançado ou metastático, que não haviam recebido tratamento anteriormente com um inibidor de quinase. Após seguimento mediano de 12 meses, foi observada melhora significativa da SLP (não alcançada *versus* 16,8 meses; HR 0,28; IC 95% 0,16-0,48). A SLP em 1 ano foi melhor com selpercatinibe (86,8% *versus* 65,7% com cabozantinibe ou vandetanibe). A resposta completa ocorreu em 11,9% e 4% e a resposta parcial em 57,5% e 34,7% respectivamente. O perfil de toxicidade também favoreceu selpercatinibe, uma vez que houve menos efeitos adversos $\geq$ grau 3 (52,8% *versus* 76,3%) e menor descontinuação do tratamento secundária a efeitos adversos (4,7% *versus* 26,8%). A sobrevida livre de falha do tratamento, um desfecho composto que captura maior eficácia e redução da toxicidade, foi de 86,2% (IC 95% 79,1-91,0) no grupo de selpercatinibe e 62,1% (IC 95% 48,9-72,8) no grupo controle. Ainda não há dados maduros de sobrevida global.⁶

- Vandetanibe e cabozantinibe: são outras 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 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 placebo.⁷ 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%; $p < 0,0001$).⁸ O cabozantinibe aprovado para carcinoma medular de tireoide nos EUA são cápsulas, e não comprimidos. A dosagem da cápsula é 140 mg por dia. Há estudo de fase II de equivalência entre cápsulas e comprimidos, sendo sugerido que 140 mg de cápsulas são equivalentes a 60 mg de comprimidos. Essa droga não está aprovada no Brasil para essa indicação.⁹

- Pralsetinibe (outro inibidor seletivo do RET) foi avaliado no estudo de fase I/II Arrow, que demonstrou taxa de resposta de 55% em primeira linha e 60% em pacientes previamente tratados. Essa droga não está aprovada no Brasil para essa indicação.¹⁰

- 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 linhas anteriores.^{11,12}

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 dacarbazina.¹³⁻¹⁶ Devido à toxicidade e 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.¹⁷

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 casos.¹⁸ Pequenos estudos também mostram atividade da terapia com lutécio ou ítrio radioativo, com taxa de resposta em torno de 15% e baixa morbidade.¹⁹ Contudo, a Associação Americana de Tireoide sugere que o emprego de radionuclídeos deve ser limitado ao cenário investigacional.⁴

Terapia com agentes antimotilidade é indicada em pacientes com diarreia secundária à produção de mediadores hormonais.⁴ Análogos da somatostatina ou terapias ablativas podem ser considerados em casos de sintomas hormonais refratários.⁴ Bisfosfonatos ou denosumabe são opções em pacientes com metástases ósseas.⁵

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 MEN2.⁵



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, Greene 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. Haddad RI, Bischof L et al. Thyroid Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); 2024 [citado 12 de março de 2024]. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
6. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1851.
7. 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.
8. 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.
9. Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S, Isaev P, Badiu C, Robinson B, et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2022 May;32(5):515–24.
10. Subbiah V, Hu MIN, Gainor JF, Mansfield AS, Alonso G, Taylor MH, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2020;38(15_suppl):109–109.

- 11.** 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.
- 12.** 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.
- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC, Unger N, Yuce 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.
- 17.** 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.
- 18.** 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.
- 19.** 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.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA