

NÚMERO: 018/2013

DATA: 26/11/2013

ATUALIZAÇÃO: 08/05/2015

ASSUNTO: Tratamento do Carcinoma Medular da Tireoide
PALAVRAS-CHAVE: Tireoide
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dgs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. Tratamento Primário:

- a) A avaliação pré-operatória deve incluir (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻⁵:
 - i. Doseamento de calcitonina (Ct), antigénio carcino embrionário (CEA) e cálcio sérico;
 - ii. Ecografia cervical;
 - iii. Determinação das metanefrinas na urina ou plasma, sendo que o doseamento das metanefrinas pode ser dispensado, em doente sem história familiar e com estudo molecular, do gene *RET*, negativo.
- b) Doentes com metanefrinas elevadas devem efetuar exames de imagem para estudo das suprarrenais (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
- c) A cirurgia de eventual feocromocitoma, após adequada preparação, deve preceder a cirurgia à tireoide (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
- d) Em doentes com evidência ecográfica de metastização ganglionar bilateral ou níveis de Ct inapropriadamente elevados para os achados ecográficos, está indicada a avaliação da extensão extra tiroideia da doença (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
- e) Não está indicado, por rotina, o pedido de tomografia por emissão de positrões (PET) ou de cintigrafia com análogos da somatostatina para o estadiamento inicial (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹;

- f) Em caso de coexistência de hiperparatiroidismo, a abordagem cirúrgica deve ser no mesmo tempo operatório do carcinoma medular da tiroide (CMT) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- g) O tratamento cirúrgico indicado, para o CMT, depende da extensão da doença:
- i. Doença confinada à tiroide (sem evidência clínica e/ou ecográfica de metastização ganglionar):
 - (i). Tiroidectomia total e esvaziamento profilático do compartimento central (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,6};
 - (ii). Se tumor unilateral e ≤ 1 cm, considerar só tiroidectomia total (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)².
 - ii. Evidência de metastização ganglionar (sem metástases a distância ou, quando presentes, limitadas):
 - (i). Evidência de adenopatias no compartimento central em que a ecografia excluiu adenopatias dos compartimentos laterais:
 - a. Tiroidectomia total e esvaziamento do compartimento central (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
 - b. Considerar esvaziamento profilático do compartimento lateral ipsilateral (Nível de evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹.
 - (ii). Evidência de adenopatias no/s compartimento/s laterais:
 - a. Tiroidectomia total, esvaziamento do compartimento central, esvaziamento uni/bilateral dos compartimentos laterais (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹.
 - iii. Doença localmente avançada:
 - (i). A extensão da cirurgia cervical deve ser adaptada à extensão da doença extra cervical e expectativa de vida (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹⁻³.

iv. Metastização extensa a distância:

- (i). Nestes casos, pode ser considerada a não indicação para cirurgia cervical, exceto para palição (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹⁻³.

h) Terapêutica pós-cirúrgica com levotiroxina deve ser ajustada de modo a manter os doentes em eutiroidismo (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹.

2. Avaliação e tratamento pós cirurgia:

a) O relatório anatomopatológico, para além do diagnóstico e dos dados necessários ao estadiamento TNM (*Classification of Malignant Tumours*), deve incluir a avaliação dos seguintes parâmetros: invasão vascular venosa e/ou linfática, multifocalidade, extensão extratiroideia, margens cirúrgicas e hiperplasia de células "C" (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;

b) O estadiamento deve ser feito segundo o sistema TNM (Anexo I), doseamento de Ct sérica e CEA (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;

c) Quando a Ct basal é indetetável, o risco de persistência ou recorrência é baixo e não é indicada, por rotina, avaliação imagiológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹.

d) Em presença de hipercalcitoninémia:

i. Para valores de Ct <150 pg/ml os doentes devem ser reavaliados por ecografia cervical (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹:

(i). Se houver evidência macroscópica de doença, pode ser considerada a cirurgia seguindo os princípios propostos para a abordagem inicial (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹;

(ii). Na ausência de doença macroscópica, está indicada monitorização (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹.

ii. Para valores de Ct sérica \geq 150 pg/ml devem ser prescritos exames adicionais de imagem para deteção de metástases a distância (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹.

- e) Nos casos em que o doente não tenha sido submetido a tiroidectomia total, a decisão de completar a tiroidectomia ou proceder a esvaziamento/s deve ser estabelecida individualmente e depende da avaliação dos seguintes critérios:
- i. Existência de história familiar;
 - ii. Documentação de mutação germinal no *RET*;
 - iii. Referência no relatório histológico a qualquer dos seguintes parâmetros: hiperplasia de células "C"/multifocalidade /extensão extratiroideia ou margens positivas;
 - iv. Ct basal, ou pós estimulação, elevada;
 - v. Evidência ecográfica de doença;
 - vi. A observação de pelo menos um dos critérios anteriores justifica a reintervenção segundo os princípios propostos para a abordagem cirúrgica inicial;
 - vii. Na ausência de todos os aspetos enunciados nas diferentes alíneas, o doente deve manter-se sob vigilância sem completar a cirurgia (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,7}.

3. Monitorização a longo prazo:

- a) A vigilância dos doentes em remissão deve incluir o doseamento basal de Ct sérica, anualmente (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- b) As provas de estimulação não estão indicadas, por rotina, em doentes com Ct basal normal (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹;
- c) Nos doentes com persistência de doença, os doseamentos de Ct e CEA devem ser feitos a intervalos de tempo, definidos individualmente (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
- d) A periodicidade a que os exames de imagem devem ser feitos depende da evolução dos marcadores bioquímicos, da clínica, da localização conhecida das metástases e da perspetiva terapêutica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação de I)¹⁻³;
- e) Quando os valores de CEA são inadequadamente altos para os valores de Ct, deve excluir-se a coexistência de outras patologias (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹.

4. Atitude face a doença localmente avançada ou metastática:

- a) A radioterapia externa adjuvante conformacional ou radioterapia de intensidade modulada podem ser prescritas em caso de:
 - i. Resseção cirúrgica incompleta (R2) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,8}; ou
 - ii. Nos casos de evidência histológica de margens positivas (R1) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)^{1,8} ou
 - iii. Extensão extra ganglionar (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)^{1,8};
- b) A radioterapia externa adjuvante não deve ser prescrita em contexto de hipercalcitoninémia persistente pós cirurgia sem evidência histológica de margens positivas ou extensão extra ganglionar (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹;
- c) Nos casos de doença metastática assintomática, estável imagiologicamente e com tempo de duplicação (TD) de Ct e CEA superior a 2 anos, está indicada vigilância sem intervenção terapêutica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
- d) Nos casos de progressão de doença, sendo o primeiro objetivo, o controlo dos sintomas, o tratamento sintomático prescrito inclui o controlo da diarreia, geralmente presente na doença avançada com metastização hepática (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- e) Em presença de síndrome de Cushing, associada a secreção ectópica de *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) e/ou *corticotropin-releasing hormone* (CRH), o controlo da hipersecreção hormonal é prioritário e pode ser considerada uma terapêutica combinada conducente à inibição da secreção hormonal e redução da massa tumoral (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- f) Nos casos avançados, sintomáticos e com progressão imagiológica, deve ser prescrita a terapêutica com inibidores de tirosina cinase ou a inclusão dos doentes em ensaios clínicos incluindo péptidos marcados com radionuclidos (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,9,10};

- g) Medidas de intervenção, tais como, cirurgia paliativa, radiocirurgia, radioterapia externa, quimioembolização, são prescritas em situações críticas associadas à localização das metástases (ex: metástases do sistema nervoso central; risco/compressão medular, risco/compressão vias aéreas, risco de fratura patológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,9,10};
- h) A quimioterapia citotóxica convencional não deve ser prescrita como terapêutica de primeira linha em doentes com persistência ou recorrência de CMT (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)^{1,9,10}, com exceção dos casos rapidamente progressivos:
- (i). Quando não é possível o tratamento com inibidores de tirosina cinase; ou
 - (ii). Quando não é possível incluir os doentes em ensaios clínicos; ou
 - (iii). Quando há evidência de progressão sob terapêutica com inibidores de tirosina cinase ou no decurso de ensaio clínico.
- i) Os análogos da somatostatina são ineficazes para controlo de crescimento tumoral e não devem ser prescritos com este propósito (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹.

5. Diagnóstico e orientação na doença pré clínica:

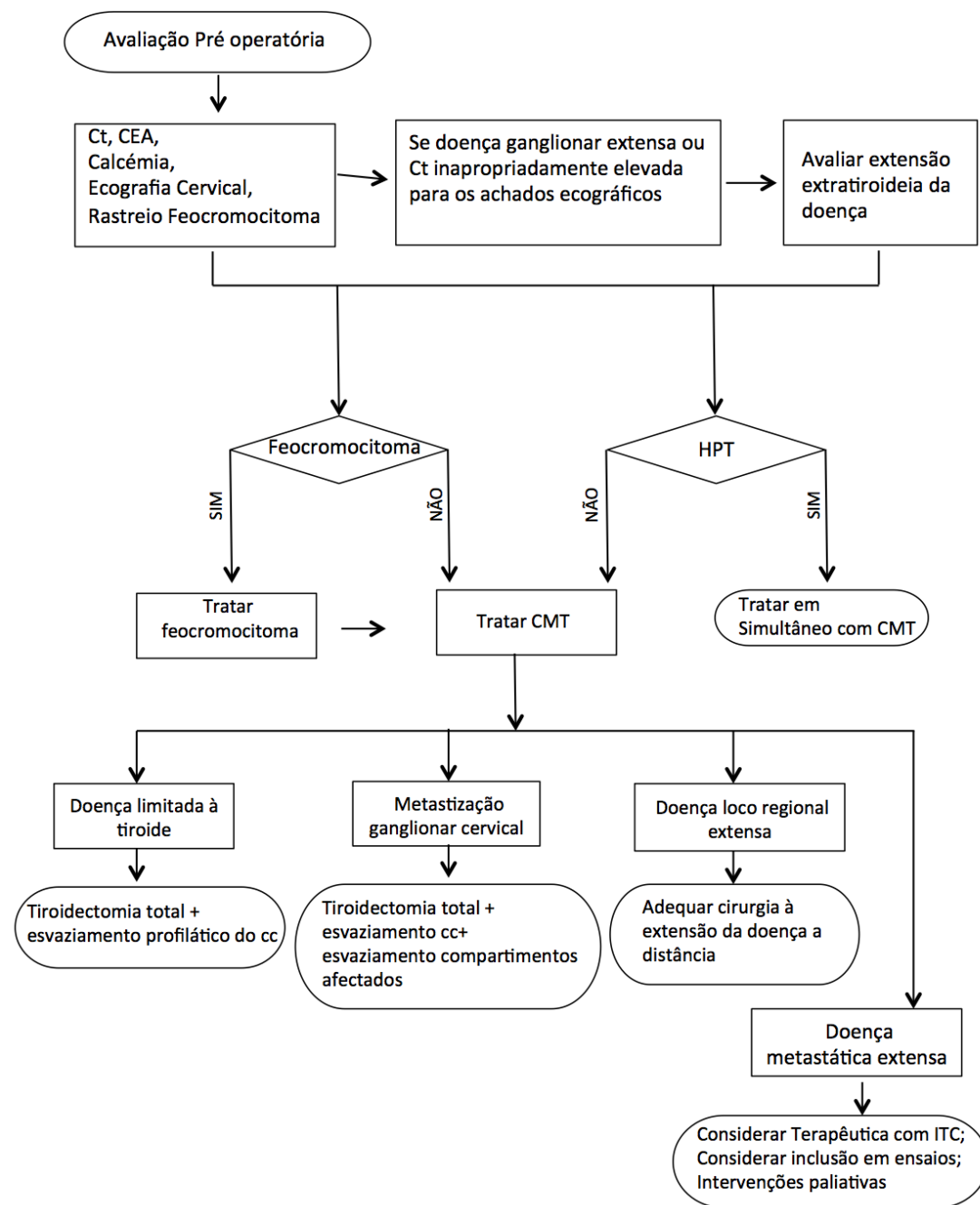
- a) O rastreio genético está indicado (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,11,12}:
- i. Nos doentes com carcinoma medular da tiroide (CMT) e/ou hiperplasia de células "C" e/ou NEM 2;
 - ii. Nos familiares, em 1º grau, de casos *index* a quem se tenha identificado uma mutação germinal no gene *RET*;
 - iii. Nos doentes com queixas de prurido crónico interescapular;
 - iv. Nos doentes com doença de Hirschsprung (rastreio de mutações germinais no exão 10 do gene *RET*);
 - v. Nos doentes em que a associação de marcas fenotípicas sugira o diagnóstico de NEM 2B.

- b) Em contexto de NEM 2B, o rastreio genético deve ser realizado antes do ano de idade, o mais precocemente possível (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,11,12};
- c) Em contexto de NEM 2A, o rastreio genético deve ser realizado antes dos 5 anos (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,11,12};
- d) Os casos em que, após identificação de mutação germinal no *RET*, se verifique a presença de nódulo tiroideu ou elevação sérica de calcitonina > 100 pg/ml, devem ser orientados como indicado no ponto 1 da presente Norma (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,11,12};
- e) No portador de mutação, a tiroidectomia profilática deve ser realizada em centros de tratamento com experiência comprovada neste tipo de cirurgia (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,11-13};
- f) Quando a tiroidectomia total profilática se realizar antes do ano de idade, nos casos de NEM 2B, ou antes dos 5 anos, nos casos de NEM 2A, não há indicação para esvaziamento profilático do compartimento VI (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III)¹;
- g) Quando a tiroidectomia total profilática se realizar depois do ano de idade, nos casos NEM 2B, ou depois dos 5 anos, nos casos de NEM 2A, o doseamento da Ct sérica e a ecografia cervical devem ser prescritos para a planificação da cirurgia (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- h) Na ausência de sintomas ou de métodos de imagem sugerindo feocromocitoma, o rastreio (incluindo a avaliação prévia à tiroidectomia profilática) deve ser bioquímico através do doseamento das metanefrinas urinárias fraccionadas ou metanefrinas plasmáticas livres (Anexo II) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,14,15};
- i) O rastreio de hiperparatiroidismo deve ser feito anualmente, através do doseamento de cálcio (com ou sem doseamento de paratormona (PTH) (Anexo II) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹;
- j) Nas poucas famílias com NEM2 em que o rastreio de mutações germinais no *RET* possa revelar-se negativo, os familiares em 1º grau do caso *índex* devem ser avaliados a intervalos de 1-3 anos através de ecografia e rastreio bioquímico até aos 50 anos (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹.

6. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

6. O algoritmo clínico

TRATAMENTO PRIMÁRIO DO CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE



8. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Tratamento do Carcinoma Medular da Tireoide"				
Unidade: _____				
Data: __/__/__		Equipa auditora: _____		
1: Tratamento Primário				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a avaliação pré-operatória inclui: doseamento de calcitonina (Ct), antigénio carcino embrionário (CEA) e cálcio sérico; ecografia cervical; determinação das metanefrinas na urina ou plasma, podendo esta ser dispensada no doente sem história familiar e com estudo molecular do gene <i>RET</i> negativo				
Existe evidência de que no doente com metanefrinas elevadas são prescritos exames de imagem para estudo das suprarrenais				
Existe evidência de que a cirurgia de eventual feocromocitoma, após adequada preparação precede a cirurgia à tireoide				
Existe evidência de que no doente com evidência ecográfica de metastização ganglionar bilateral ou níveis de calcitonina (Ct) inapropriadamente elevados para os achados ecográficos, é indicada a avaliação da extensão extra tireoideia da doença				
Existe evidência que não é indicado, por rotina, a prescrição de tomografia por emissão de positrões (PET) ou de cintigrafia com análogos da somatostatina para o estadiamento inicial				
Existe evidência de que no doente com coexistência de hiperparatiroidismo, a abordagem cirúrgica é no mesmo tempo operatório do carcinoma medular da tireoide (CMT)				
Existe evidência que o tratamento cirúrgico indicado é tireoidectomia total e esvaziamento profilático do compartimento central se doença confinada à tireoide (sem evidência clínica e/ou ecográfica de metastização ganglionar)				
Existe evidência de que no doente, com doença confinada à tireoide (sem evidência clínica e/ou ecográfica de metastização ganglionar), o tratamento cirúrgico indicado é a tireoidectomia total se tumor unilateral e < 1 cm				
Existe evidência de que no doente com evidência de metastização ganglionar (sem metástases a distância ou, quando presentes, limitadas), nomeadamente, adenopatias no compartimento central em que a ecografia excluiu adenopatias dos compartimentos laterais, o tratamento cirúrgico indicado é tireoidectomia total e esvaziamento do compartimento central, devendo ser considerado esvaziamento profilático do compartimento lateral ipsilateral				
Existe evidência de que no doente com evidência de metastização ganglionar (sem metástases a distância ou, quando presentes, limitadas), nomeadamente, adenopatias no/s compartimento/s laterais, o tratamento cirúrgico indicado é tireoidectomia total, esvaziamento do compartimento central, esvaziamento uni/bilateral dos compartimentos laterais				
Existe evidência de que no doente com carcinoma medular da tireoide (CMT) localmente avançado, a extensão da cirurgia cervical é adaptada à extensão da doença extra cervical e expectativa de vida				
Existe evidência de que no doente com metastização extensa a distância, a cirurgia cervical pode ser considerada não indicada, exceto para palição				
Existe evidência de que no doente, a terapêutica pós-cirúrgica com levotiroxina é ajustada de modo a manter os doentes em eutiroidismo				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Avaliação e Tratamento Pós-Cirurgia				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o relatório anatomopatológico, para além do				



diagnóstico e dos dados necessários ao estadiamento TNM (<i>Classification of Malignant Tumours</i>) inclui a avaliação dos seguintes parâmetros: invasão vascular venosa e/ou linfática, multifocalidade, extensão extratiroideia, margens cirúrgicas e hiperplasia de células "C"				
Existe evidência de que no doente, o estadiamento é efetuado segundo o sistema TNM (<i>Classification of Malignant Tumours</i>), nos termos da presente Norma, doseamento de calcitonina (Ct) sérica e antigénio carcino embrionário (CEA)				
Existe evidência de que quando a calcitonina (Ct) basal é indetetável, sendo o risco de persistência ou recorrência baixo, a avaliação imagiológica não é indicada no doente, por rotina				
Existe evidência de que no doente com hipercalcitoninémia, para valores de calcitonina (Ct) <150 pg/ml, é efetuada reavaliação por ecografia cervical				
Existe evidência de que no doente com hipercalcitoninémia (para valores de calcitonina (Ct) <150 pg/ml) e evidência macroscópica de doença o tratamento cirúrgico pode ser considerado seguindo os princípios propostos para a abordagem inicial				
Existe evidência de que no doente com hipercalcitoninémia e ausência de doença macroscópica, é efetuada vigilância				
Existe evidência de que no doente com hipercalcitoninémia para valores de calcitonina (Ct) sérica ≥ 150 pg/ml são prescritos exames adicionais de imagem para deteção de metástases a distância				
Existe evidência de que no doente, não tendo sido submetido a tiroidectomia total, a decisão de completar a tiroidectomia ou proceder a esvaziamento/s é estabelecida individualmente e depende da avaliação dos seguintes critérios: existência de história familiar; documentação de mutação germinal no gene <i>RET</i> ; referência no relatório histológico a qualquer dos seguintes parâmetros: hiperplasia de células "C"/multifocalidade /extensão extratiroideia ou margens positivas; calcitonina (Ct) basal, ou pós estimulação, elevada				
Existe evidência de que no doente, não tendo sido submetido a tiroidectomia total, é indicada a reintervenção segundo os princípios propostos para a abordagem inicial, na presença de uma das seguintes situações: existência de história familiar; documentação de mutação germinal no gene <i>RET</i> ; referência no relatório histológico a qualquer dos seguintes parâmetros: hiperplasia de células "C"/multifocalidade /extensão extratiroideia ou margens positivas; calcitonina (Ct) basal, ou pós estimulação, elevada				
Existe evidência de que o doente, não tendo sido submetido a tiroidectomia total, é mantido sob vigilância sem completar a cirurgia na ausência de: existência de história familiar; documentação de mutação germinal no gene <i>RET</i> ; referência no relatório histológico a qualquer dos seguintes parâmetros: Hiperplasia de células "C"/multifocalidade /extensão extratiroideia ou margens positivas; calcitonina (Ct) basal, ou pós estimulação, elevada; evidência ecográfica de doença				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Monitorização a Longo Prazo				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente em remissão, a vigilância inclui o doseamento basal de calcitonina (Ct) sérica, anualmente				
Existe evidência de que no doente com calcitonina (Ct) basal normal, as provas de estimulação não são indicadas, por rotina				
Existe evidência de que no doente com persistência de doença, os doseamentos de calcitonina (Ct) e antigénio carcino embrionário (CEA) são feitos a intervalos de tempo, definidos individualmente				
Existe evidência de que no doente, a periodicidade da prescrição de exames de imagem depende da evolução dos marcadores bioquímicos, da clínica, da localização conhecida das metástases e da perspetiva terapêutica				
Existe evidência de que no doente, quando os valores de antigénio carcino				

embrionário (CEA) são inadequadamente altos para os valores de calcitonina (Ct), é excluída a coexistência de outras patologias				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Atitude face à Doença Localmente Avançada ou Metastática				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente, a radioterapia externa adjuvante conformacional ou radioterapia de intensidade modulada podem ser prescritas em caso de: resseção cirúrgica incompleta (R2); evidência histológica de margens positivas (R1); ou extensão extra ganglionar				
Existe evidência de que no doente, a radioterapia externa adjuvante não é prescrita em contexto de hipercalcitoninémia persistente pós cirurgia sem evidência histológica de margens positivas ou extensão extra ganglionar				
Existe evidência de que no doente com doença metastática assintomática, estável imagiologicamente e com tempo de duplicação (TD) de calcitonina (Ct) e antigénio carcino embrionário (CEA) superior a 2 anos, é indicada vigilância sem intervenção terapêutica				
Existe evidência de que no doente com progressão da doença, sendo o primeiro objetivo, o controlo dos sintomas, é prescrito tratamento sintomático que inclui o controlo da diarreia (geralmente presente na doença avançada com metastização hepática)				
Existe evidência de que no doente com síndrome de Cushing, associada a secreção ectópica de <i>adrenocorticotropic hormone</i> (ACTH) e/ou <i>orticotropin-releasing hormone</i> (CRH), é efetuado o controlo da hipersecreção hormonal, podendo ser considerada terapêutica combinada conducente à inibição da secreção hormonal e redução da massa tumoral				
Existe evidência de que no doente com doença avançada, sintomático e com progressão imagiológica, é prescrita a terapêutica com inibidores de tirosina cinase ou a inclusão do doente em ensaio clínico incluindo péptidos marcados com radionuclídeos				
Existe evidência de que no doente são prescritas medidas de intervenção, tais como, cirurgia paliativa, radiocirurgia, radioterapia externa, quimioembolização, em situações críticas associadas à localização das metástases (por exemplo: metástases sistema nervoso central, risco/compressão medular, risco/compressão vias aéreas, risco de fratura patológica				
Existe evidência de que no doente com persistência ou recorrência de carcinoma medular da tiroide (CMT), não é prescrita como terapêutica de primeira linha a quimioterapia citotóxica convencional, exceto nas seguintes situações: quando não é possível o tratamento com inibidores de tirosina cinase; ou quando não é possível incluir os doentes em ensaios clínicos; ou quando há evidência de progressão sob terapêutica com inibidores de tirosina cinase ou no decurso de ensaio clínico				
Existe evidência de que no doente, os análogos da somatostatina, sendo ineficazes para controlo de crescimento tumoral, não são prescritos				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Diagnóstico e Orientação na Doença Pré Clínica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o rastreio genético é indicado: no doente com carcinoma medular da tiroide (CMT) e/ou hiperplasia de células "C" e/ou NEM 2; nos familiares em 1º grau de casos <i>index</i> a quem se tenha identificado uma mutação germinal no <i>RET</i> ; no doente com queixas de prurido crónico interescapular; no doente com doença de Hirschsprung (rastreio de mutações germinais no exão 10 do <i>RET</i>); no doente em que a associação de marcas fenotípicas sugira o diagnóstico de NEM 2B				
Existe evidência de que no doente em que, após identificação de mutação				

germinal no gene <i>RET</i> , se verifica a presença de nódulo tiroideu ou elevação sérica de calcitonina > 100 pg/ml, se procede segundo os princípios propostos para a abordagem inicial				
Existe evidência de que em contexto de NEM 2B, o rastreio genético é realizado antes do ano de idade, o mais precocemente possível				
Existe evidência de que em contexto de NEM 2A, o rastreio genético é realizado antes dos 5 anos				
Existe evidência de que no portador de mutação, quando a tiroidectomia total profilática se realizar antes do ano de idade, nos casos de NEM 2B, ou antes dos 5 anos, nos casos de NEM 2A, não é indicado o esvaziamento profilático do compartimento VI				
Existe evidência de que no portador de mutação, quando a tiroidectomia total profilática se realiza depois do ano de idade, nos casos NEM 2B, ou depois dos 5 anos, nos casos de NEM 2A, são prescritos para a planificação da cirurgia, o doseamento da calcitonina (Ct) sérica e a ecografia cervical				
Existe evidência de que no doente com ausência de sintomas ou de métodos de imagem sugerindo feocromocitoma, o rastreio (incluindo a avaliação prévia à tiroidectomia profilática) é bioquímico através do doseamento das metanefrinas urinárias fracionadas ou metanefrinas plasmáticas livres				
Existe evidência de que no doente, o rastreio de hiperparatiroidismo é feito anualmente, através do doseamento de cálcio (com ou sem doseamento de paratormona (PTH) nos termos da presente Norma				
Existe evidência de que na família com NEM 2A, em que o rastreio de mutações germinais no gene <i>RET</i> é negativo, os familiares em 1º grau do caso índice são avaliados a intervalos de 1-3 anos através de ecografia e rastreio bioquímico até aos 50 anos				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
6:Centros de Tratamento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o portador de mutação é submetido a tiroidectomia profilática num centro de tratamento com experiência comprovada				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



NORMA |

da Direção-Geral da Saúde

9. A presente Norma revoga a versão de 26/11/2013 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
10. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. O carcinoma medular da tiroide é um carcinoma que deriva das células parafoliculares da tiroide também conhecidas por células "C", com origem embriológica na neuroectoderma, e que segregam calcitonina.
- B. Níveis, discreta ou moderadamente, elevados de calcitonina sérica, podem observar-se noutras situações clínicas tais como: insuficiência renal; tiroidite linfocítica; hiperplasia de células "C" em relação com adenomas foliculares ou outros tipos de lesões tumorais ou tumoriformes do epitélio folicular da tiroide; hipergastrinémia; anticorpos heterofílicos; outros tumores neuroendócrinos.
- C. Valores de Ct inapropriadamente baixos, face à situação clínica, devem ser analisados considerando diferentes hipóteses explicativas: a) "*Hook Effect*"; b) Presença de anticorpos heterofílicos; c) Indiferenciação e/ou secreção preferencial de procalcitonina.
- D. Os níveis séricos de calcitonina variam na dependência da idade não estando claramente definidos os níveis de normalidade para crianças com menos de 3 anos.
- E. O tempo de duplicação (TD) da calcitonina e CEA têm valor prognóstico. Estão disponíveis calculadoras *online* (<http://thyroid.org/thyroid-physicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/>).
- F. A cirurgia é o principal tratamento devendo ser realizada em centros em que a taxa de complicações definitivas (em particular hipoparatiroidismo e lesão dos recorrentes) seja inferior a 5%. Não há consenso em relação aos esvaziamentos cervicais profiláticos. O esvaziamento central inclui o nível VI (e eventualmente o VII). Os esvaziamentos laterais incluem os níveis IIa, III, IV e V (e eventualmente o I e IIb). O processo de decisão deve considerar a experiência do cirurgião e a potencial morbilidade associada ao procedimento cirúrgico.
- G. O papel da radioterapia externa, como terapêutica adjuvante, não está completa e adequadamente estabelecido nos doentes com CMT. Há alguma evidência de que pode melhorar, discretamente, a sobrevida livre de progressão de doença, em doentes selecionados.
- H. A correta avaliação da extensão da doença e rastreio de endocrinopatias associadas é determinante para a adequação do tratamento.
- I. A associação de carcinoma medular da tiroide a feocromocitoma e/ou hiperparatiroidismo é designada por síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2A (NEM 2A). A associação de carcinoma medular da tiroide a hábito marfanóide, ganglioneuromatose difusa e/ou feocromocitoma é designada por síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2B (NEM 2B). Distinguem-se 4 variantes de NEM 2A: a forma clássica; a associação de NEM 2A a prurido crónico interescapular/líquen cutâneo amiloidótico; a associação de NEM 2A a doença de Hirschprung e a associação de carcinoma medular da tiroide a mutação germinal no gene *RET* sem a presença de feocromocitoma e/ou hiperparatiroidismo.
- J. O rastreio bioquímico de feocromocitoma assenta no doseamento das metanefrinas urinárias e/ou plasmáticas. Diferentes meta-análises sugerem a determinação das metanefrinas urinárias



fracionadas e das metanefrinas plasmáticas livres como os testes de eleição. Relativamente aos exames de imagem, a RMN e os exames funcionais (por exemplo, cintigrafia com MIBG) permitem distinguir entre tumor do córtex ou da medula suprarrenal.

- K. A cirurgia do feocromocitoma deve ser efetuada, preferencialmente, por via laparoscópica. É desejável que os centros de referência, dedicados ao tratamento destes doentes, desenvolvam a cirurgia poupadora do córtex da suprarrenal¹⁶.
- L. O rastreio genético deve ser precedido de todos os esclarecimentos relativos aos riscos associados à doença, às implicações de um resultado positivo ou negativo e aos recursos em termos de cirurgia profilática. Deve ser obtido consentimento informado assinado pelo próprio ou seu representante legal. Os resultados não devem ser divulgados sem autorização expressa.
- M. A identificação de uma mutação germinal permite atribuir um nível de risco segundo os critérios da ATA. Para o nível ATA-HST (o risco mais elevado associado a mutação M918T), a opinião maioritária é para que a tiroidectomia profilática seja realizada antes do ano de idade, para o nível ATA-H (risco elevado associado a mutações C634) a opinião maioritária é para que seja realizada antes dos 5 anos. Para o nível ATA-MOD (risco moderado associado a outras mutações), a análise riscos *versus* benefícios não permite propor com rigor a idade ideal para a cirurgia. Para a decisão deve considerar-se, para além do genótipo, a expressão da doença em cada família.

Fundamentação

- A. O carcinoma medular da tiroide é um carcinoma da tiroide raro (5% - 10% dos carcinomas da tiroide). A sua baixa incidência explica a experiência clínica limitada e justifica a referenciação para centros especializados.
- B. O carcinoma medular da tiroide é de transmissão familiar em cerca de 25% dos casos (modo autossómico dominante). A forma familiar associa-se a mutações germinais no gene *RET*. A realização e interpretação dos testes moleculares e o aconselhamento familiar devem ser feitos por equipas com preparação adequada.
- C. A tiroidectomia profilática nas formas familiares reduz a morbilidade e mortalidade associadas à forma de CMT detetada clinicamente.
- D. Quando o carcinoma medular da tiroide surge em contexto familiar pode associar-se a outros tumores endócrinos reforçando a necessidade da abordagem destes doentes ser feita por equipas multidisciplinares.
- E. O carcinoma medular da tiroide é um carcinoma agressivo que metastiza precocemente. No entanto, a extensão da doença nem sempre tem repercussões clínicas significativas. As decisões terapêuticas, no contexto de persistência ou recorrência, devem ter este aspeto em consideração e pesar benefícios *versus* efeitos adversos associados à intervenção terapêutica.



Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Proporção de doentes com diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide, pós tiroidectomia, com citologia pré-operatória:
 - a) Numerador: N.º de doentes com diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide, pós tiroidectomia, com citologia pré-operatória;
 - b) Denominador: N.º total de doentes submetidos a tiroidectomia e diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide.
 - 2) Proporção de doentes com diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide, pós tiroidectomia, com doseamento pré-operatório de calcitonina sérica:
 - a) Numerador: N.º de doentes com diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide, pós tiroidectomia, com doseamento pré-operatório de calcitonina sérica;
 - b) Denominador: N.º total de doentes submetidos a tiroidectomia e diagnóstico histológico de carcinoma medular da tiroide.
 - 3) Proporção de doentes com diagnóstico de carcinoma medular da tiroide e estudo molecular do gene RET:
 - a) Numerador: N.º de doentes com diagnóstico de carcinoma medular da tiroide e estudo molecular do gene RET;
 - b) Denominador: N.º total de doentes com diagnóstico de carcinoma medular da tiroide.
 - 4) Taxa de complicações definitivas (lesão dos recorrentes e hipoparatiroidismo) pós tiroidectomia total curativa:
 - a) Numerador: N.º de doentes submetidos a tiroidectomia total por carcinoma medular da tiroide com complicações cirúrgicas definitivas (lesão dos recorrentes e hipoparatiroidismo);
 - b) Denominador: N.º total de doentes submetidos a tiroidectomia total por carcinoma medular da tiroide.



- 5) Taxa de complicações definitivas (lesão dos recorrentes e hipoparatiroidismo) pós tireoidectomia profilática:
- Numerador: N.º de portadores de mutação germinal no RET submetidos a tireoidectomia profilática com complicações cirúrgicas definitivas (lesão dos recorrentes e hipoparatiroidismo);
 - Denominador: N.º total de portadores de mutação germinal no RET submetidos a tireoidectomia profilática.

Comité Científico

- A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.
- A proposta da presente Norma foi elaborada por Maria João Guerreiro Martins Bugalho (coordenação científica), Elsa Fonseca, Fernando José Cravo Rodrigues, Joaquim Luís Duarte Raposo, José Dinis Bastos Lima da Silva, Leila Khouri Barandiaran, Lucília Maria Marques Garnel Mafra Salgado, João Capela Costa e Maria Evelina L. V. Mendonça Maia Seco.
- Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
CC	Compartimento central
CEA	Antigénio carcino embrionário
CMT	Carcinoma Medular da Tiróide
CMTF	Carcinoma Medular da Tiroide Familiar
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
Ct	Calcitonina
H	<i>High risk</i>
HPT	Hiperparatiroidismo
HST	<i>Highest risk</i>
ITC	Inibidor de tirosina cinase
MOD	<i>Moderate risk</i>
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
NEM	Neoplasias Endócrinas Múltiplas
PET	Tomografia por emissão de positrões
PTH	Paratormona
RET	<i>Rearranged during Transfection</i>
TD	Tempo de duplicação
TNM	<i>Classification of Malignant Tumours</i>

Referências Bibliográficas

- ¹ Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee NY, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah MH Md, Waguespack SG. *Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma*. *Thyroid* 2015 [Epub ahead of print].
- ² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Thyroid Carcinoma, Version 2.2014*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Acedido em 3 de Março de 2015.
- ³ British Thyroid Association (BTA), Royal College of Physicians (RCP). *Guidelines for the management of thyroid cancer, 3rd edn*. 2014. Acessível em: <http://www.british-thyroid-association.org>. Acedido em 3 de Março de 2015.
- ⁴ Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. *Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement*. *J Surg Oncol* 2005; 91(1):56-60.
- ⁵ Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, Sadeghi R, Crescenzi A, Faquin WC, Bongiovanni M, Giovanella L. *Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis*. *Clin Endocrinol* 2015; 82(2):280-5.



- ⁶ Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H, Machens A; German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. *German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors*. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(3):347-75.
- ⁷ Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Kuma S, Kuma K, Futami H, Yamaguchi K. *Unilateral surgery supported by germline RET oncogene mutation analysis in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma*. *World J Surg* 2000; 24(11):1367-72.
- ⁸ Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang K-K, Morrison WH, Rosenthal DI, Hoff A, Evans DB, Clayman GL, Garden AS, Sherman SI. *Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer - local disease control in the modern era*. *Head and Neck* 2008; 30:883-88.
- ⁹ Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. *The European Thyroid Association Task Force. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer*. *Eur Thyroid J*. 2012; 1:5-14.
- ¹⁰ Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
- ¹¹ Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells S.A Jr. & Marx SJ. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-71.
- ¹² Wells SA Jr, 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.
- ¹³ Bugalho MJ, Domingues R, Rosa Santos J, Catarino AL, Sobrinho L. *Mutational analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre*. *Surgery* 2007; 141(1):90-5.
- ¹⁴ Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). *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.
- ¹⁵ Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice*. *J Clin Endocrinol* 2014; 99(6):1915-42.
- ¹⁶ Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C,



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



NORMA |

da Direção-Geral da Saúde

Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. *Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study*. *Lancet Oncol* 2014; 15(6):648-55.



ANEXOS

Anexo I: Classificação TNM (*Classification of Malignant Tumours*) da *Union for International Cancer Control (UICC)*, 7ª edição

T - Tumor Primitivo:

TX - Não avaliado;

T0 - Sem evidência de tumor primário;

T1 - Tumor primário ≤ 2 cm (T1a igual ou inferior a 1 cm, T1b maior que 1 cm mas menor que 2 cm);

T2 - $2 < \text{Tumor primário} \leq 4$ cm;

T3 - Tumor > 4 cm limitado à tiroide ou tumor de qualquer dimensão com extensão extratiroideia mínima;

T4a - Tumor de qualquer dimensão que ultrapassa a cápsula da tiroide e invadindo tecido subcutâneo/laringe/traqueia/esófago ou nervo recorrente;

T4b - Tumor de qualquer dimensão que invade a aponevrose pré-vertebral ou envolve a carótida ou vasos do mediastino.

N - Adenopatias Regionais:

NX - Não avaliado;

N0 - Sem metástases ganglionares;

N1a - Metástases ganglionares no compartimento central (NVI) do pescoço;

N1b - Metástases ganglionares cervicais homolaterais ao tumor, bilaterais ou contralaterais ou no mediastino superior

M - Metástases a distância:

MX - Não avaliadas;

M0 - Sem metástases;

M1 - Presença de metástases a distância.

Estádio:

0 - Doença oculta, detetada por métodos de rastreio;

I - T1,N0,M0;

II - T2/T3,N0,M0;

III - T1/T2/T3,N1a,M0;

IVA - T4a,N0/N1a/N1b,M0; T1/T2/T3,N1b,M0;

IVB - T4b, qualquer N, M0;

IVC - Qualquer T, qualquer N, M1.



Anexo II: Rastreio bioquímico de feocromocitoma e hiperparatiroidismo¹

A. Doseamento de metanefrinas:

- 1) A partir dos 11 anos: nos portadores de mutações das categorias ATA-HST e ATA-H;
- 2) A partir dos 16 anos: nos portadores de mutações da categoria ATA-MOD.

B. Determinação da calcemia:

- 1) A partir dos 11 anos nos portadores de mutações da categoria ATA-H;
- 2) A partir dos 16 anos, nos portadores de mutações da categoria ATA-MOD.