

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
ENDOCRINOLOGIA

IMPACTO DO RASTREAMENTO GENÉTICO EM CRIANÇAS E ADULTOS  
JOVENS COM NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLA TIPO 2A: VINTE ANOS  
DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de Mestrado

Laura Marmitt

Porto Alegre, junho de 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
ENDOCRINOLOGIA

IMPACTO DO RASTREAMENTO GENÉTICO EM CRIANÇAS E ADULTOS  
JOVENS COM NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLA TIPO 2A: VINTE ANOS  
DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de Mestrado

Laura Marmitt

Orientador: Professora Dra. Ana Luiza Maia

Dissertação apresentada ao curso de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas:  
Endocrinologia, UFRGS como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, junho de 2021

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, profa. Dra. Ana Luiza Maia, por ser essa pesquisadora que nos inspira a dar o nosso melhor, todos os dias, pela ciência. Obrigada por todo o apoio e compreensão durante este período.

À toda equipe da Unidade de Tireoide pelos ensinamentos e pela parceria durante essa jornada. Vocês são todos muito especiais na minha formação. Não teria como não fazer um agradecimento especial ao Dr. André Zanella, por ser um dos meus maiores exemplos profissionais desde a residência de Endocrinologia, e também o grande culpado pelo meu amor à Tireoide.

Aos meus pais, por serem os melhores do mundo e por terem me proporcionado todo o necessário para que eu chegasse até aqui. O meu amor por vocês é infinito.

Esta dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de um manuscrito:

- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa: Impact of genetic screening in MEN2A children and adolescents: twenty years of experience of a referral center (não publicado).

## SUMÁRIO

|                            |    |
|----------------------------|----|
| RESUMO DA DISSERTAÇÃO..... | 6  |
| ABSTRACT.....              | 8  |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 9  |
| LISTA DE TABELAS.....      | 10 |
| LISTA DE FIGURAS.....      | 10 |

### **Carcinoma Medular de Tireoide: aspectos clínicos e genéticos.....11**

|  |    |
|--|----|
| Introdução.....  | 12 |
| Aspectos clínicos.....                                     | 12 |
| Proto-oncogene <i>RET</i> e Rastreamento genético.....     | 14 |
| Câncer medular de tireoide na infância e adolescência..... | 16 |
| Conclusão.....   | 17 |
| Referências bibliográficas.....                            | 18 |

### **Impact of genetic screening in MEN2A children and adolescents: twenty years of experience of a referral center.....22**

|                          |    |
|--------------------------|----|
| Capa.....                | 23 |
| Resumo.....              | 24 |
| Introdução.....          | 26 |
| Pacientes e métodos..... | 27 |
| Análise estatística..... | 30 |
| Resultados.....          | 30 |
| Discussão.....           | 37 |
| Referências.....         | 41 |

## RESUMO DA DISSERTAÇÃO

O rastreamento genético identifica carregadores assintomáticos da mutação no proto-oncogene *RET*, que estão sob risco de desenvolver o câncer medular de tireoide (CMT) hereditário, possibilitando a tireoidectomia precoce e o aumento nas taxas de cura. Contudo, ainda existem controvérsias sobre o momento ideal da realização da tireoidectomia profilática. O objetivo deste estudo é descrever os achados clínicos e oncológicos dos carregadores da mutação no proto-oncogene *RET* diagnosticados na infância e início da vida adulta em acompanhamento na nossa instituição, bem como avaliar o impacto da idade da tireoidectomia no status da doença a longo prazo e quais os fatores associados a doença persistente. Foi realizado um estudo de coorte incluindo pacientes com NEM2A diagnosticados com idade menor ou igual a 25 anos. Os dados foram obtidos através de revisão de prontuários médicos. O desfecho primário foi o status da doença ao final do seguimento, classificado em resposta excelente, resposta bioquímica, resposta estrutural ou óbito. Foram incluídos 66 pacientes, sendo 47 (71.2%) diagnosticados pelo screening genético (grupo SG) e 19 (28.8%) diagnosticados através de doença clínica (grupo DC). A média de idade ao diagnóstico foi de  $12.6 \pm 6.7$  anos e 65.2% eram do sexo feminino. A mutação mais frequente foi no codon 634, correspondendo a 84.8% dos casos. A mediana (p25-75) da calcitonina basal foi de 29.0 pg/mL (7.4 – 71.6 pg/mL). Cinquenta e oito pacientes foram submetidos à tireoidectomia total, enquanto oito pacientes estão em seguimento clínico. A idade média ( $\pm$ DP) da tireoidectomia foi maior no grupo DC (13.5 vs 18.1 anos,  $p$  0.006). O tamanho do tumor variou de 0.1 a 3.5cm, com uma mediana 2.0cm (0.5-2.7) no grupo DC vs 0.6cm (0.3-1.0) no grupo SG –  $p$ 0.052. Em relação ao TNM (8ª edição), 40 (75.4%) pacientes tinham doença estagio I, 6 (11.3%) estagio II, 1 (1.9%) estagio III, 3 (5.7%) estagio IVA e 3 (5.7%) estagio IVC. Os dados de seguimento mostram que, após uma média de  $13.1 \pm 7.8$  anos de acompanhamento, 94.7% dos pacientes do grupo SG encontram-se livres de doença baseados no exame físico, ecografia cervical e níveis indetectáveis de calcitonina sérica. No grupo DC, 10/17 (58.8%) pacientes foram classificados com resposta excelente, 1 (5.9%) resposta bioquímica, 5 (29.4%) doença estrutural e 1 (5.9%) paciente foi a óbito. Análise da curva ROC para avaliar a performance da calcitonina pré-operatória (preCTN) como preditor de doença persistente resultou em uma área sob a curva de 0.87 [IC 0.75–0.99], e um valor de preCTN 42.5 pg/mL foi determinado como melhor ponto de corte com sensibilidade de 100% e especificidade de 69%. Em conclusão, apesar de nossos pacientes terem sido submetidos à tireoidectomia em uma idade mais tardia do que a recomendada pelas diretrizes atuais, a maioria se encontra livre de doença após um tempo de seguimento prolongado. Sabendo que a evolução da doença apresenta características individuais, nossos resultados reforçam a possibilidade de

retardar o tratamento cirúrgico em pacientes carreadores da mutação *RET* que possuam níveis baixos de calcitonina sérica.

## ABSTRACT

Genetic screening Genetic screening allows the identification of asymptomatic carriers at risk of developing hereditary medullary thyroid carcinoma and early thyroidectomy, increasing cure rates. However, there are still controversies about the ideal timing of prophylactic thyroidectomy. The aim of this study is to describe the clinical and oncological findings of *RET* mutation carriers diagnosed in childhood and early adulthood, as well as to assess the impact of thyroidectomy age on long-term disease status and what are the factors associated with persistent disease. A cohort study including patients with MEN2A diagnosed aged 25 years or less was performed. Data were obtained through a review of medical records. The primary outcome was disease status at the end of follow-up, classified as excellent response, biochemical response, structural response, or death. A total of 66 patients were included, 47 (71.2%) diagnosed by genetic screening (GS group) and 19 (28.8%) diagnosed through clinical disease (CD group). The mean age at diagnosis was  $12.6 \pm 6.7$  years and 65.2% were female. The most frequent mutation was at codon 634, corresponding to 84.8% of cases. The median (p25-75) of basal calcitonin was 29.0 pg/ml (7.4 – 71.6 pg/ml). Fifty-eight patients underwent total thyroidectomy, while eight patients are in clinical follow-up. The mean age ( $\pm$ SD) of total thyroidectomy was higher in the CD group (13.5 vs 18.1 years,  $p$  0.006). Tumor size ranged from 0.1 to 3.5cm with median 2.0cm (0.5-2.7) in CD group vs 0.6cm (0.3-1.0) in GS group –  $p$ 0.052. Regarding the TNM (8th edition), 40 (75.4%) patients had stage I disease, 6 (11.3%) stage II, 1 (1.9%) stage III, 3 (5.7%) stage IVA and 3 (5.7%) stage IVC. Follow-up data show that, after a mean of  $13.1 \pm 7.8$  years of follow-up, 94.7% of patients in the SG group are disease-free based on physical examination, cervical ultrasound, and undetectable serum calcitonin levels. In the CD group, 10/17 (58.8%) patients were classified as having an excellent response, 1 (5.9%) biochemical response, 5 (29.4%) structural disease and 1 (5.9%) patient died. ROC curve analysis to assess the performance of preoperative calcitonin (preCTN) as a predictor of persistent disease resulted in an area under the curve of 0.87 [CI 0.75–0.99], and a preCTN value of 42.5 pg/mL was determined to be best cut-off point with 100% sensitivity and 69% specificity. In conclusion, although our patients underwent thyroidectomy later than recommended by current guidelines, most are disease-free after prolonged follow-up. Knowing that the evolution of the disease has individual characteristics, our results reinforce the possibility of delaying surgical treatment in patients carrying the *RET* mutation who have low levels of serum calcitonin.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- MTC** - Medullary thyroid cancer
- MEN2** - Multiple Endocrine Neoplasia type 2
- RET** - REarranged during Transfection
- GS** - Genetic screening
- CD** - Clinical disease
- ATA** - American Thyroid Association
- ATA-HST** - ATA very high risk
- ATA-H** - ATA high risk
- ATA-MOD** - ATA moderate risk
- HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- UICC** - International Union Against Cancer
- TNM** - Tumor-nodemetastasis
- US** - Ultrasound
- CTN** - Calcitonin
- TSH** - Thyroid-stimulating hormone
- ER** - Excellent response / remission
- BR** - Biochemical response
- SR** - Structural response
- D** - Death
- CTN** - Calcitonin
- PHEO** - Pheochromocytoma
- HPT** - Hyperparathyroidism
- Ca** – Calcium
- PreCTN** - Preoperative calcitonin

## LISTA DE TABELAS

**Table 1.** Population clinical and oncological features separated by groups.....29

**Table 2.** Characteristics of the patients with follow-up data.....31

**Table 3.** Univariate analysis of predictors of persistent disease status.....34

**Table 4.** Characteristics of patients undergoing clinical surveillance.....35

## LISTA DE FIGURAS

**Figure 1.** Receiver operating characteristic curve of preoperative calcitonin for persistent disease.....33

**CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:  
ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS**

## INTRODUÇÃO

O câncer medular de tireoide (CMT) origina-se das células parafoliculares ou células C, produtoras de calcitonina. O CMT corresponde a cerca de 4% de todas as neoplasias de tireoide e pode se apresentar na forma esporádica ou familiar<sup>(1)</sup>. Cerca de 25% dos casos são origem familiar, fazendo parte da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM2), síndrome genética de herança autossômica dominante e causada por mutação germinativa no proto-oncogene *RET*<sup>(2)</sup>.

Apesar de ser uma neoplasia rara, o CMT é a principal causa de morte em pacientes com NEM2 e é responsável por 13.4% das mortes em pacientes com câncer de tireoide<sup>(3)</sup>. A única possibilidade de cura do CMT é através do tratamento cirúrgico, o que depende do estágio tumoral ao diagnóstico. Pacientes com tumores restritos à tireoide apresentam bom prognóstico com taxa de sobrevida de 95% em 10 anos, enquanto naqueles com metástases à distância a sobrevida varia entre 15 a 40%, com doença potencialmente incurável<sup>(4)</sup>. Sendo assim, o diagnóstico precoce, feito pelo rastreamento genético, pode melhorar significativamente o prognóstico de familiares afetados e possibilitar maiores taxas de cura da doença.

### Aspectos clínicos

A manifestação clínica mais comum do CMT é o nódulo tireoidiano. Embora nódulos com crescimento rápido ou endurecidos sugiram malignidade, estas características não são específicas do CMT.

Na forma esporádica, costuma se apresentar como um tumor unifocal e unilateral, diagnosticado usualmente entre a 4ª e 6ª década de vida. Cerca de 70% dos pacientes com CMT e nódulo palpável ao diagnóstico apresentam metástases linfonodais, e 10% apresentam metástase à distância. Contudo, o comportamento clínico do CMT esporádico é variável, sendo que alguns pacientes com metástase à distância podem ter sobrevida de muitos anos<sup>(5,6)</sup>.

O CMT hereditário é usualmente precedido por hiperplasia de células C e apresenta, frequentemente, uma distribuição multifocal. Este pode ser

diagnosticado na fase assintomática através do rastreamento genético, ou clinicamente por nódulo de tireoide palpável ou massa cervical. Neste caso, é comum a presença de acometimento de linfonodos cervicais ao diagnóstico. As metástases à distância e os sintomas paraneoplásicos são eventos mais tardios<sup>(7)</sup>.

A NEM2 é causada por mutação germinativa no gene *RET* e possui duas variantes: NEM 2A e NEM 2B.

A NEM2A é a forma mais comum das NEM e se caracteriza pela presença do CMT (95% casos), feocromocitoma (50% casos) e hiperparatireoidismo primário (20-30% casos).

O feocromocitoma é usualmente benigno, multicêntrico e bilateral. Costuma se manifestar entre a 3ª e 4ª década de vida, e as manifestações clínicas são secundárias à hipersecreção de catecolaminas, podendo incluir hipertensão arterial, taquicardia, cefaleia e sudorese<sup>(1,8)</sup>.

O hiperparatireoidismo costuma acometer todas as paratireoides, sendo a hiperplasia a lesão histológica mais comum. É geralmente leve e, frequentemente, assintomático. Quando presentes, as manifestações clínicas são decorrentes de litíase renal e de alterações ósseas<sup>(1,8)</sup>.

Formas mais raras de NEM2A incluem os subtipos líquen amiloide cutâneo (LAC) e doença de Hirschsprung (DH). O LAC é uma lesão pruriginosa e hipercrômica localizada na região interescapular, associada principalmente com a mutação no códon 634. A DH consiste na *aganglionose* intestinal, gerando quadro de obstrução e megacolon. Costuma aparecer precocemente após o nascimento e está associado a mutações no exon 10<sup>(7)</sup>.

O Câncer Medular de Tireoide Familiar (CMTF), anteriormente classificado como um subtipo independente da NEM e definido pela presença isolada de CMT, atualmente tem sido considerado uma variante da NEM 2A com menor penetrância e/ou desenvolvimento tardio das outras manifestações neoplásicas<sup>(4,7)</sup>.

O CMT na NEM2B é mais precoce e apresenta quase que invariavelmente um comportamento agressivo. A mutação mais comumente associada a este subtipo é a M918T, e o desenvolvimento do CMT pode ocorrer poucos meses após o nascimento. Além da presença do CMT (90% casos) e do feocromocitoma (45%), apresenta outros achados como

ganglioneuromatose (100%), hábito marfanóide (65%) e ausência de hiperparatireoidismo<sup>(1,2,4)</sup>. O hábito marfanóide é caracterizado por dedos e extremidades longas, hiperextensão de articulações e anormalidades epifisárias. A ganglioneuromatose pode ser difusa, com acometimento mais frequente de língua, lábios e mucosa oral. Os neuromas de trato gastrointestinal podem causar diarreia, constipação intermitente, dor abdominal e até mesmo obstrução intestinal<sup>(7,8)</sup>.

### **Proto-oncogene *RET* e Rastreamento genético**

O proto-oncogene *RET* (REarranged during Transfection) está localizado no cromossomo 10 e codifica um receptor transmembrana tirosino-quinase. Foi descoberto por Takahashi e colaboradores em 1985<sup>(9)</sup>, porém somente na década de 90 foi identificado como gene responsável pelo CMT hereditário<sup>(10,11)</sup>. De acordo com os guidelines vigentes, todos os pacientes diagnosticados com CMT devem ser submetidos à coleta para avaliação da mutação no *RET*, com análise inicial incluindo os exons 10, 11, 13, 14, 15 e 16<sup>(5,6,8)</sup>. Diversas coortes têm mostrado que cerca de 4-10% dos pacientes que aparentavam ter CMT esporádico previamente à análise da mutação, na verdade, apresentam CMT hereditário<sup>(12,13)</sup>. A descoberta de uma mutação positiva em paciente com CMT tem grande impacto, possibilitando a pesquisa de possíveis familiares afetados. Todos os parentes de primeiro grau de um paciente portador da mutação *RET* devem também ser submetidos à avaliação genética<sup>(6)</sup>, com o objetivo de diagnosticar e tratar precocemente ou profilaticamente o CMT, passo fundamental na redução de sua morbidade e mortalidade.

Antes do advento do rastreamento genético, a identificação de quais familiares eram carreadores da mutação se constituía em um grande desafio. Apesar de 50% dos familiares serem carreadores da mutação, era necessário que todos os membros da família mantivessem acompanhamento ao longo da vida, com dosagens seriadas de calcitonina, muitas vezes de forma desnecessária. Devido a algumas limitações desse tipo de abordagem,

ocorreram alguns casos de falsos positivos em que os pacientes foram submetidos à tireoidectomia, descobrindo posteriormente que não eram carreadores da mutação<sup>(14)</sup>. Além disso, considerando que os familiares com pesquisa da mutação negativa não necessitam seguimento, a ausência de um método de triagem genética tem grande impacto financeiro se considerarmos o custo do seguimento a longo prazo de um paciente carreador negativo, além do impacto psicológico e social<sup>(15,16)</sup>.

Desde a descoberta do gene *RET*, diversas mutações têm sido descritas, com grande variabilidade clínica entre elas. As mutações são classificadas de acordo com sua gravidade em muito alto risco (códon 918); alto risco (códon 634 e 883) e moderado risco (demais códons). A agressividade da evolução clínica depende não somente do tipo de mutação, e pode diferir mesmo entre membros de uma mesma família. A incidência de hiperparatireoidismo e feocromocitoma também varia amplamente entre as mutações<sup>(5)</sup> (tabela 1).

| Mutação <i>RET</i> | Éxon | CMT - risco | Feo <sup>a</sup> | HPT <sup>a</sup> | LAC | DH  |
|--------------------|------|-------------|------------------|------------------|-----|-----|
| G533C              | 8    | Moderado    | +                | -                | Não | Não |
| C609F/G/R/S/Y      | 10   | Moderado    | +/++             | +                | Não | Sim |
| C611F/G/S/Y/W      | 10   | Moderado    | +/++             | +                | Não | Sim |
| C618F/R/S          | 10   | Moderado    | +/++             | +                | Não | Sim |
| C620F/R/S          | 10   | Moderado    | +/++             | +                | Não | Sim |
| C630R/Y            | 11   | Moderado    | +/++             | +                | Não | Não |
| C631Y              | 11   | Moderado    | +++              | -                | Não | Não |
| C634F/G/R/S/W/Y    | 11   | Alto        | +++              | ++               | Sim | Não |
| K666E              | 11   | Moderado    | +                | -                | Não | Não |
| E768D              | 13   | Moderado    | -                | -                | Não | Não |
| L790F              | 13   | Moderado    | +                | -                | Não | Não |
| V804L              | 14   | Moderado    | +                | +                | Não | Não |
| V804M              | 14   | Moderado    | +                | +                | Sim | Não |

|       |    |            |     |   |     |     |
|-------|----|------------|-----|---|-----|-----|
| A883F | 15 | Alto       | +++ | - | Não | Não |
| S891A | 15 | Moderado   | +   | + | Não | Não |
| R912P | 16 | Moderado   | -   | - | Não | Não |
| M918T | 16 | Muito alto | +++ | - | Não | Não |

**Tabela 1.** Relação entre as mutações germinativas mais comuns do *RET*, a agressividade do CMT, incidência de Feocromocitoma (Feo), Hiperparatireoidismo (HPT), Líquen Amiloide Cutâneo (LAC) e Doença de Hirschprung (DH) na NEM2.

<sup>a</sup> Incidência Feo e HPT: + = ~10%; ++ = ~20%–30%; +++ = ~50%.

Fonte: Tabela traduzida e adaptada do *Guideline* de Manejo de CMT da ATA - 2015<sup>(5)</sup>.

### Câncer medular de tireoide na infância e adolescência

O CMT corresponde a menos de 5% das neoplasias malignas de tireóide diagnosticadas em pacientes menores de 21 anos<sup>(17)</sup>. Quando diagnosticado durante a infância, o CMT resulta prioritariamente de herança dominante ou mutação *de novo* do proto-oncogene *RET*<sup>(10,11)</sup>. Apesar de um tumor indolente, é a principal causa de morte em pacientes com NEM2. A única possibilidade de cura do CMT é através da cirurgia, com realização de tireoidectomia total em pacientes em situação de risco, idealmente antes da ocorrência de metástases. Atualmente, a maioria das crianças com NEM2A é diagnosticada por rastreamento familiar na fase assintomática. O grande desafio no manejo do CMT na infância consiste na decisão do momento ideal para tireoidectomia profilática, em que deve pesar as maiores dificuldades cirúrgicas nesta faixa etária e o consequente aumento do risco de complicações, como hipoparatiroidismo permanente e lesão de nervo laríngeo<sup>(18)</sup>. A idade mais adequada para a cirurgia profilática depende do resultado da análise molecular do *RET*, dos dados clínicos e da dosagem sérica de calcitonina<sup>(6)</sup>. Sugere-se que pacientes com mutação de muito alto risco sejam operados antes do primeiro ano de vida e aqueles com mutação de alto risco com menos de 5 anos de idade. Já os pacientes com mutação de moderado risco podem ser operados na infância ou início da vida adulta, a depender dos outros achados<sup>(5)</sup>. O status da doença no pós-operatório e no seguimento é avaliado



com parâmetros bioquímicos e exames de imagem, podendo ser utilizada a estratificação dinâmica de risco (EDR) <sup>(19)</sup>.

### **Conclusão**

O câncer medular de tireoide é uma doença rara que pode se manifestar na forma esporádica ou familiar, com manifestações clínicas variáveis e com bom prognóstico quando diagnosticado precocemente. Portanto, todos os pacientes com diagnóstico de CMT devem ser submetidos à análise genética de mutação no gene *RET*, assim como os familiares de primeiro grau de pacientes com NEM2, considerando a possibilidade de diagnóstico precoce de CMT e cirurgia profilática.

## Referências bibliográficas

1. Moline D, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med*. 2011; 13(9):755–764.
2. 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; Aug;98(8):3149-64.
3. Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; Jun;37(2):481-96, x-xi.
4. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006; 107:2134-42.
5. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; Jun; 25(6):567-610.
6. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58 (7): 667-700.
7. Ceolin L, Duval MAS, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary Thyroid Carcinoma Beyond Surgery: Advances, Challenges, and Perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019; Aug 1;26(9):R499-R518.
8. 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 SA Jr, Marx SJ. Guidelines

for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5658–5671.

9. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell.* 1985; 42:581–588.

10. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr. Mutations in the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet.* 1993; 2:851–856.

11. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature.* 1993; 363:458–460.

12. Romei C, Tacito A, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Viola D, Matrone A, Biagini A, Casella F, Ciampi R, Materazzi G, Miccoli P, Torregrossa L, Ugolini C, Basolo F, Vitti P, Elisei R. Twenty years of lesson learning: how does the *RET* genetic screening test impact the clinical management of medullary thyroid cancer? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; Jun;82(6):892-9.

13. Sarika HL, Papathoma A, Garofalaki M, Saltiki K, Pappa T, Pazaitou-Panayiotou K, Anastasiou E, Alevizaki M. Genetic screening of patients with medullary thyroid cancer in a referral center in Greece during the past two decades. *Eur J Endocrinol.* 2015; Apr;172(4):501-9.

14. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, van Gils AP, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 1994; 331:828–835.

15. Rodrigues KC, Toledo RA, Coutinho FL, Nunes AB, Maciel RMB, Hoff AO, Tavares MC, Toledo SPA, Lourenço DM Jr. Assessment of Depression, Anxiety, Quality of Life, and Coping in Long-Standing Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Patients. *Thyroid.* 2017; May;27(5):693-706.

16. Grosfeld FJ, Lips CJ, Beemer FA, Blijham GH, Quirijnen JM, Mastenbroek MP, ten Kroode HF. Distress in MEN 2 family members and partners prior to DNA test disclosure. *Multiple endocrine neoplasia type 2. Am J Med Genet.* 2000; Mar 6;91(1):1-
17. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res.* 2009; Sep;156(1):167-72.
18. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:596–607.
19. Kwon H, Kim WG, Jeon MJ, Song DE, Lee YM, Sung TY, Chung KW, Yoon JH, Hong SJ, Baek JH, Lee JH, Kim TY, Kim WB, Shong YK. Dynamic risk stratification for medullary thyroid cancer according to the response to initial therapy. *Endocrine.* 2016; Jul;53(1):174-81.