

Carcinoma medular de tireóide: abordagem para prática clínica

Medullary thyroid carcinoma: an approach to clinical practice

Pedro Wesley Souza do Rosário¹, Saulo Purisch², Michelle Aparecida Ribeiro Borges³

RESUMO

O carcinoma medular da tireóide (CMT) representa 5% dos tumores malignos dessa glândula e aproximadamente 25% são hereditários, estes associados a mutações no proto-oncogene RET e ocasionalmente a outras neoplasias endócrinas (feocromocitoma e hiperparatireoidismo). O rastreamento familiar seguido da tireoidectomia naqueles com mutação no RET evita o aparecimento da doença em muitos indivíduos. O CMT esporádico geralmente se apresenta como nódulo palpável ou já com sintomas de extensão extratireoidiana. Hipercalcitoninemia ocorre invariavelmente na doença clinicamente aparente. Recomenda-se a tireoidectomia total com ressecção bilateral de linfonodos como tratamento inicial e, ocasionalmente, radioterapia, mas não ¹³¹I como terapia adjuvante. O seguimento é feito com as dosagens de CT e CEA, com realização de métodos de imagens nos pacientes com marcadores elevados. Presença de metástases linfonodais extensas e invasão extratireoidiana são fatores associados à menor chance de cura bioquímica (CT indetectável). Quando esta é alcançada, a sobrevida livre de doença em longo prazo é de 95%.

Palavras-chave: Neoplasias da Glândula Tireóide; Carcinoma Medular; Calcitonina.

SUMMARY

Medullary thyroid carcinoma (MTC) accounts for 5% of all malignant tumors of this gland. Approximately 25% of these tumors are genetically inherited and are associated with mutations in the proto-oncogene RET and, occasionally, with other endocrine neoplasms (pheochromocytoma and hyperparathyroidism). Family screening followed by thyroidectomy of patients with a mutation in RET prevents the occurrence of the disease in many individuals. Sporadic MTC generally manifests as a palpable nodule or already with symptoms of extra-thyroid extension. Hypercalcitoninemia is invariably associated with clinically apparent disease. Total thyroidectomy with bilateral resection of the lymph nodes is recommended as initial treatment and can occasionally be accompanied by radiotherapy (but not iodine-131) as adjuvant therapy. Follow-up is done by CT and CEA measurement, with imaging methods being indicated in patients in whom the markers are elevated. The presence of extensive lymph node metastases and extra-thyroid invasion are factors associated with a lower chance of biochemical cure (undetectable CT). When this biochemical cure is reached, long-term disease-free survival is 95%.

Key words: Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Medullary; Calcitonin.

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireóide (CMT) origina-se das células “C” ou parafoliculares, que correspondem a apenas 0,1% das células dessa glândula e são mais

¹ Doutor em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte
² Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
³ Pós-Graduada em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa da Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av Francisco Sales, 1111, 5 andar Ala D, Santa Efigênia,
CEP 30150-221, Belo Horizonte-MG Brasil.
pedrosouza@globo.com.br

numerosas na junção do terço superior com os terços inferiores dos lobos tireoidianos e se localizam entre as células foliculares e a membrana basal folicular, sem contato com o colóide. Algumas propriedades dessas células são clinicamente relevantes, como a expressão e secreção de calcitonina (CT), marcador útil no diagnóstico e seguimento do CMT e não expressão de NIS (símbolo sódio/iódeo), portanto, não captam ¹³¹I. O CMT responde por aproximadamente 5% dos tumores malignos da tireóide e na maioria dos casos (75%) são esporádicos. Apesar de representarem apenas 25%, o CMT hereditário merece destaque pela possível concomitância com outras neoplasias endócrinas (feocromocitoma e hiperparatireoidismo) e possibilidade de intervenção (atualmente, tireoidectomia total) nos familiares com a mutação genética no proto-oncogene RET, antes da doença se tornar clínica e laboratorialmente aparente, garantindo-se a cura. Esta revisão abordará tantos os aspectos genéticos do CMT, muito estudados atualmente, quanto os aspectos clínicos e terapêuticos.

ASPECTOS GENÉTICOS

O proto-oncogene RET codifica uma proteína com domínio receptor extracelular acoplado a uma tirosina-quinase cuja atividade regula a expressão de genes envolvidos no crescimento e diferenciação celular.¹

Na NEM-2A ocorre a troca da cisteína por outro aminoácido, resultando em ativação “constitutiva” dessa tirosina-quinase. Um percentual de 98% das mutações está localizado nos códons 609, 611, 618 e 620 ou no códon 634 do RET, esta última encontrada em 50% dos casos.² Nos pacientes com NEM-2B, 95% têm mutação no códon 918, com troca de metionina por treonina.³ São 50% os casos de CMT familiar que apresentam mutações nos códons 618 e 620, principalmente. Mutações somáticas no códon 918 são encontradas em 25-33% dos CMTs esporádicos.⁴

ACHADOS RELEVANTES NA ANATOMOPATOLOGIA

Hiperplasia de células “C” é o achado mais precoce na tireóide de pacientes com CMT hereditário, mas pode ser encontrada em 20 a 30% das tireóides sem

relação com CMT, mais comumente em homens;⁵ e também em pacientes com CMT esporádico.⁶

O CMT é tipicamente localizado na junção do terço superior com os terços inferiores dos lobos tireoidianos, onde as células “C” são mais numerosas. O CMT hereditário geralmente é multicêntrico e bilateral e os tumores esporádicos usualmente únicos. Metástases linfonodais ocorrem em 20 a 30% dos tumores com diâmetro menor ou igual a 1 cm, 50% dos tumores entre 1 e 4 cm e 90% daqueles maiores que 4 cm.^{7,8}

A imuno-histoquímica é positiva para CT e CEA. Podem ocorrer tumores mistos, com características de células “C” e células foliculares.⁶ Metástases tireoidianas de tumores neuroendócrinos intestinais produtores de CT constituem um diagnóstico diferencial do CMT atípico.⁹

ASPECTOS CLÍNICOS E FORMAS DE APRESENTAÇÃO

CMT esporádico

Esta forma ocorre em qualquer idade, com pico de incidência entre a quarta e a sexta décadas e representa 75 a 80% dos casos. A manifestação clínica principal é o nódulo tireoidiano palpável, usualmente no terço superior do lobo tireoidiano. Em até metade dos pacientes encontram-se linfonodos cervicais palpáveis e até 20% podem apresentar sintomas de compressão ou invasão de vias aéreas ou esôfago ou decorrentes de metástases distantes. Diarréia e rubor podem ocorrer em pacientes com grandes tumores ou metástases à distância.

O diagnóstico pré-operatório é possível por meio da PAAF em muitos casos, mas em outros somente após a cirurgia ele é estabelecido.¹⁰

Calcitonina (CT) circulante em indivíduos normais não ultrapassa 7 ng/l, sendo os níveis mais altos nos homens.¹¹ Níveis elevados são fisiologicamente encontrados durante a lactação e em neonatos, declinando-se no primeiro ano. Pentagastrina é o secretagogo mais potente das células “C”,¹¹ tendo sua ação potencializada pela co-administração de cálcio. Valores máximos de CT são normalmente observados após três minutos do estímulo e não excedem a 30 ng/l em 95% da população normal.² Nos pacientes com CMT, a CT sérica encontra-se

invariavelmente elevada, ainda que em alguns pacientes (sem doença aparente) somente após o estímulo com pentagastrina. Indivíduos com hiperplasia de células “C” podem apresentar hipercalcitoninemia, que raramente pode também ser encontrada em outras condições como câncer de pulmão, tumores neuroendócrinos, insuficiência renal crônica.

A solicitação rotineira da CT sérica em pacientes com nódulo tireoidiano é controversa. A favor, somente 50% dos casos de CMT são corretamente diagnosticados pela PAAF e pacientes investigados de rotina com dosagem da CT tiveram o diagnóstico de CMT mais precoce, normalizaram mais freqüentemente a CT pós-cirurgia e apresentaram melhor prognóstico.¹⁰ Entretanto, o CMT representa apenas 0,4% dos nódulos tireoidianos e 30 a 60% daqueles com CT elevada apresentavam apenas hiperplasia de células “C” ou nenhuma alteração nessas células, sendo submetidos à cirurgia com o diagnóstico equivocado de CMT.¹⁰

Em pacientes com doença nodular tireoidiana sugere-se a realização da CT sérica somente naqueles com história familiar de carcinoma medular ou NEM tipo 2; ou que apresentem diarreia ou rubor; ou nos casos com PAAF mostrando malignidade ou predominância de células de Hurthle.

NEM-2A

Síndrome que associa CMT ao feocromocitoma e hiperparatireoidismo.

Feocromocitoma ocorre em 10-50% dos portadores de mutações genéticas, dependendo da mutação, e deve ser investigado rotineiramente, com o risco de crise adrenérgica potencialmente letal durante a tireoidectomia se o paciente apresentar esse tumor e não for adequadamente preparado. Hiperparatireoidismo ocorre em 10-25% dos pacientes, especialmente quando a mutação é no códon 634 e geralmente aparece após a terceira década de vida. Hiperplasia das paratireóides é o mais comum, mas adenomas podem ser encontrados em pacientes mais velhos. O rastreamento deve ser repetido anualmente.^{12,13}

NEM-2A pode ainda se associar a uma lesão papular, pigmentada e pruriginosa na parte superior do dorso¹⁴ e à doença de Hirschsprung.

NEM-2B

Essa síndrome associa CMT, feocromocitoma, ganglioneuromas (incluindo neuromas mucosos), características marfanóides e anormalidades músculo-esqueléticas com fâscies típica. O CMT ocorre muito precocemente, mesmo nos primeiros seis meses de vida, e freqüentemente associado à extensão tumoral além da cápsula tireoidiana, metástases linfonodais e distantes. O feocromocitoma ocorre em 50% dos pacientes, devendo ser investigado sistematicamente, inclusive pelo risco de crise adrenérgica durante a tireoidectomia.

Na NEM-2, o CMT ocorre em 95% dos pacientes.¹³

CMT familiar (isolado)

O CMT familiar pode ocorrer como uma manifestação isolada, não acompanhado de outras neoplasias endócrinas.

Correlação genótipo e fenótipo

Existe correlação entre genótipo e fenótipo no CMT hereditário.^{15,16} O risco de feocromocitoma é de aproximadamente 50% em mutações nos códons 634 ou 918, 8% no exon 10 e ainda mais baixo nos códons 790, 791, 804 e 891. A maioria dos casos com hiperparatireoidismo associado ao CMT tem mutação no códon 634.

Na mutação no códon 634, o risco de CMT aumenta desde a primeira infância até os 20 anos (média de 10 anos ao diagnóstico).¹⁷ A idade de aparecimento do CMT é mais tardia nas mutações no exon 10. Nas mutações nos exons 13, 14 e 15 a média de idade no diagnóstico é de 16,6 anos.^{17,18,19} Já na NEM-2B, o CMT aparece muito precocemente e com comportamento agressivo.

TRATAMENTO INICIAL

Cirurgia

A tireoidectomia total está indicada em todos os casos, pela distribuição difusa das células “C” e pela alta freqüência de bilateralidade, até 30% no CMT esporádico e 100% no hereditário. A tireoi-

dectomia deve ser realizada após a exclusão de feocromocitoma.

Recomenda-se ressecção bilateral dos linfonodos pela elevada prevalência de metástases regionais, inclusive com envolvimento contralateral sendo comum.^{7,8} Somente pacientes com tumores unilaterais e sem acometimento dos compartimentos central e cervical ipsilateral poderiam ser dispensados da ressecção cervical bilateral.²

Para portadores de mutações no RET aconselha-se basicamente o mesmo procedimento, mas essa conduta mais agressiva é controversa em pacientes jovens sem doença aparente, incluindo uma CT normal após estímulo com pentagastrina.²

Radioterapia (RT) externa

A RT externa pode beneficiar pacientes com doença localmente invasiva em que não foi possível ressecção tumoral completa e aqueles com níveis persistentemente elevados de CT após cirurgia aparentemente curativa, reduzindo-se o risco de recorrência cervical aparente.²⁰ A radioterapia externa tem papel importante como terapia paliativa, no controle do crescimento de massas cervicais, no alívio da dor e na redução do risco de fraturas nas metástases ósseas. Entretanto, seu efeito na sobrevida livre de doença é questionável.

¹³¹I

Não há diferença na taxa de recorrência, metástases distantes e mortalidade entre pacientes tratados ou não com ¹³¹I,^{21,22,23} que também não mostrou eficácia em reduzir os níveis de CT no pós-operatório.^{21,24} Não se recomenda esse tratamento, pois células “C” não expressam NIS e, conseqüentemente, não captam ¹³¹I.

SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Como células “C” não expressam receptores para TSH, a terapia com L-tiroxina deve ser apenas de reposição.

O seguimento consiste de avaliações periódicas, a primeira em 3-6 meses (devido à meia-vida prolongada dos marcadores), depois a cada seis

meses nos primeiros dois anos e daí anualmente. As avaliações incluem as dosagens séricas de CT (basal e após estímulo com pentagastrina nos casos com valores basais indetectáveis) e CEA. Dos pacientes, 95% com dosagens séricas indetectáveis de CT nas primeiras avaliações permanecem livres de doença em longo prazo.²⁵

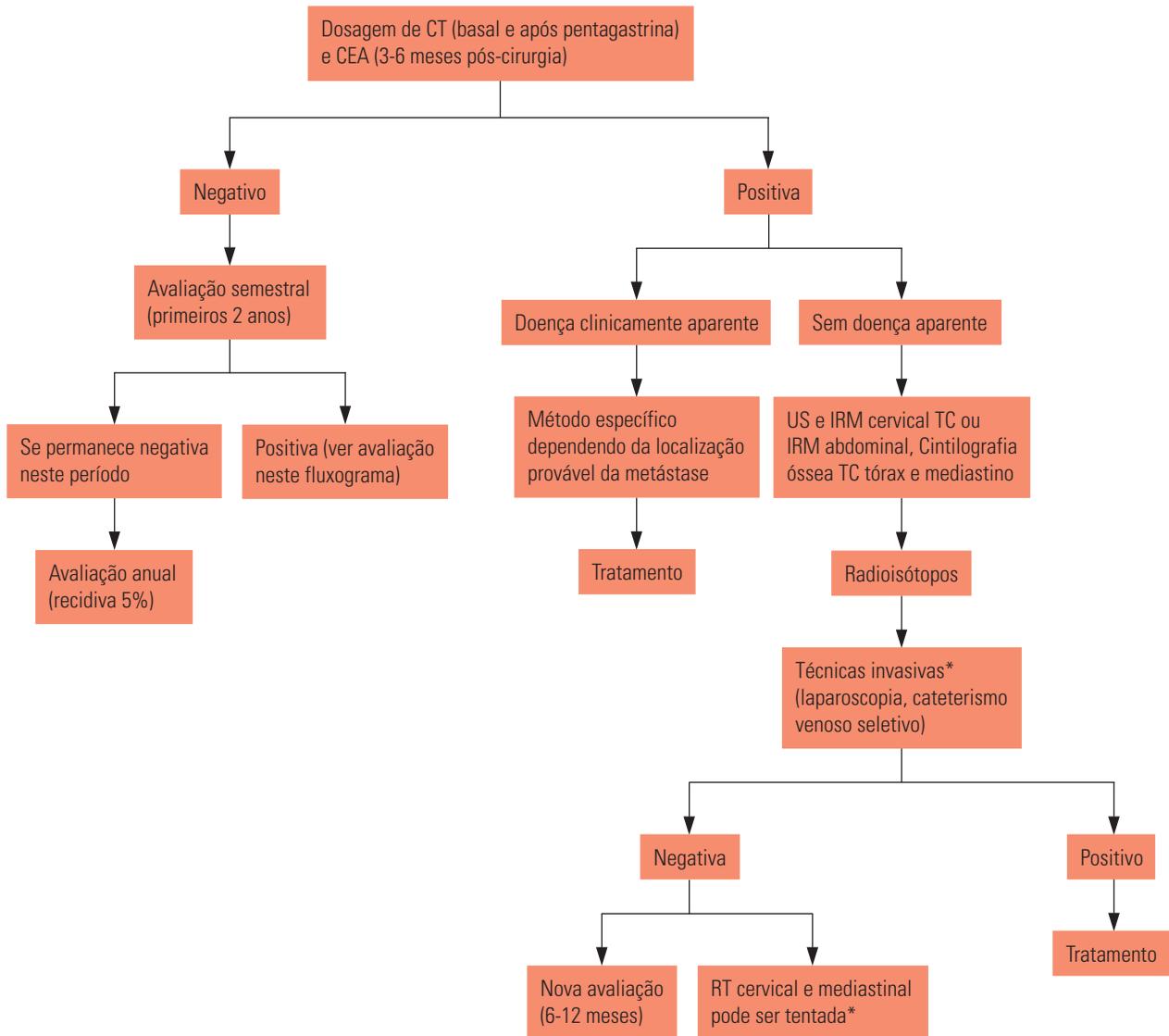
Se os níveis séricos de CT estiverem elevados, deve-se investigar com ultra-sonografia (US) e imagem por ressonância magnética (IRM) a região cervical; tomografia computadorizada (TC) de tórax e mediastino; US abdominal ou preferencialmente TC ou IRM com contraste;²⁶ cintilografia óssea. Quando esses métodos são negativos, pode-se lançar mão da cintilografia com ¹²³I-MIBG, ¹¹¹In-octreotídeo, ⁹⁹Tc-DMSA, ¹³¹I anti-CEA, FDG-PET ou Fluoro-dopamina PET, este último aparentemente mais sensível,²⁷ mas todos esses radioisótopos com sensibilidade limitada isoladamente. Finalmente, têm sido propostas técnicas diagnósticas invasivas, como dosagens de calcitonina obtidas pela cateterização venosa seletiva ou laparoscopia para identificação de micrometástases hepáticas. A propedêutica deve ser repetida em um ano se metástases não forem inicialmente encontradas.

Cateterização venosa é proposta por alguns autores em pacientes com níveis de CT detectáveis e inferiores a 500 ng/l (valores mais altos representam quase que invariavelmente metástases distantes) para indicar uma re-operação na região cervical.²⁸ Essa conduta consegue normalizar a CT em muitos pacientes com doença cervical não aparente, mas a sobrevida livre de doença é semelhante à obtida com conduta conservadora, o que enfraquece a recomendação desse procedimento.

Pacientes com extensão tumoral além da cápsula tireoidiana, mais de 10 linfonodos acometidos ou envolvimento mediastinal extenso não apresentam declínio significativo da CT.^{8,29}

Níveis detectáveis de CT, desde que não estejam aumentando ou se estiverem em declínio em pacientes assintomáticos e adequadamente tratados inicialmente, podem ser compatíveis com prolongada sobrevida,² enquanto altos níveis de CEA ou rápido incremento desse marcador indicam doença em progressão.³⁰

Um protocolo de seguimento é apresentado no fluxograma da Figura 1.



* Técnicas invasivas e radioterapia empírica são procedimentos controversos.

Figura 1 – Protocolo de seguimento pós-operatório de pacientes com CMT.

TRATAMENTO DAS RECIDIVAS E METÁSTASES

Para recorrência cervical, a cirurgia é a primeira opção. Radioterapia cervical e mediastinal pode ser usada em pacientes com CT sérica elevada, sem metástases distantes aparentes, podendo esta intervenção reduzir o aparecimento posterior de doença cervical²⁰ e nos casos com acometimento locorregional em que a cirurgia não pode ser realizada. No entanto, a morbidade associada à radioterapia e a ausência de comprovado impac-

to na mortalidade fazem desta conduta um motivo de controvérsia.

Para metástases distantes localizadas ou únicas, a cirurgia é recomendada, mas geralmente essas metástases são difusas e múltiplas. A RT externa fica reservada para as metástases ósseas sem condição cirúrgica, sintomáticas ou com alto risco de complicações, como fraturas. A embolização pode ser tentada no comprometimento metastático predominante hepático, com metástases menores que 3 cm e envolvendo menos de 30% do parênquima desse órgão.³¹ A quimioterapia não

promove melhora da sobrevida e está associada a efeitos tóxicos conhecidos. Análogos da somatostatina podem melhorar a diarreia, mas não resultam em regressão das metástases. A loperamida é indicada para alívio sintomático da diarreia.²

PROGNÓSTICO

Idade, tamanho tumoral, metástases linfonodais, invasão extratireoidiana e metástases distantes são classicamente implicados no prognóstico.^{23,25,32,33} Baseado no TNM, verifica-se sobrevida em 10 anos de 100% em T1N0M0; 93% em T2N0M0; 71% em T3N0M0, T1-3N1aM0 e 20% em T1-3N1bM0, T4, M1. A cura bioquímica é alcançada em 75 a 90% dos pacientes sem metástases linfonodais ou invasão extratireoidiana, 20 a 30% naqueles com metástases linfonodais⁸ e raramente nos casos com mais de 10 linfonodos acometidos, metástases mediastinais extensas ou invasão extratireoidiana.

Pacientes com CT pós-operatória indetectável apresentam apenas 5% de recorrência em longo prazo.²⁵ Em indivíduos com CT detectável sem doença aparente inicialmente, metástases são diagnosticadas no seguimento em 40%.^{28,34} Sobrevida em 10 anos de até 85% é alcançada em pacientes adequadamente tratados inicialmente, que permanecem com CT detectável, desde que a CT não esteja incrementando e os pacientes sejam assintomáticos e sem doença aparente.²

RASTREAMENTO EM FAMILIARES

O rastreamento está indicado mesmo em pacientes com tumor aparentemente esporádico e inicia-se com a pesquisa de mutações no proto-oncogene RET. Se a mutação for identificada, os parentes de primeiro grau devem ser avaliados.

Metade não apresenta a mutação e não necessita de investigações futuras. A presença da mutação implica risco de 90% ou mais de aparecimento de CMT. Após a confirmação genética, os indivíduos são estratificados, de acordo o risco, em três categorias:²

- altíssimo risco (NEM-2B): tireoidectomia total está indicada mesmo nos primeiros meses de vida.
- alto risco (mutação nos códons 634, 611, 618, 620): tireoidectomia total aos cinco anos. Portadores de mutações no códon 609 podem ter a tireoidectomia postergada para depois dos cinco anos.
- risco intermediário (mutação nos exons 13,14,15): não há consenso quanto à idade ideal para tireoidectomia, variando de cinco anos até depois da terceira ou quarta década ou quando o teste com pentagastrina for positivo.^{18,19}

Para os indivíduos com mutações e que se recusam à cirurgia profilática, a dosagem de CT basal e após estímulo com pentagastrina deve ser realizada anualmente.

Nos pacientes sem mutações identificadas (baixíssima chance de CMT hereditário), mas com características sugestivas de tumor familiar (jovens, multicentricidade e bilateralidade do tumor), os parentes de primeiro grau devem ser avaliados com dosagem de CT basal e após pentagastrina. Se o teste for negativo, nenhuma avaliação adicional é necessária. Se o teste for positivo, não necessariamente implica risco de CMT, pois indivíduos normais (especialmente homens) podem apresentar hiperplasia de células "C".⁵ Os valores da CT basal e após estímulo e o US de tireóide são as principais ferramentas nesse diagnóstico diferencial.

Um fluxograma é proposto para o rastreamento familiar (Figura 2).²

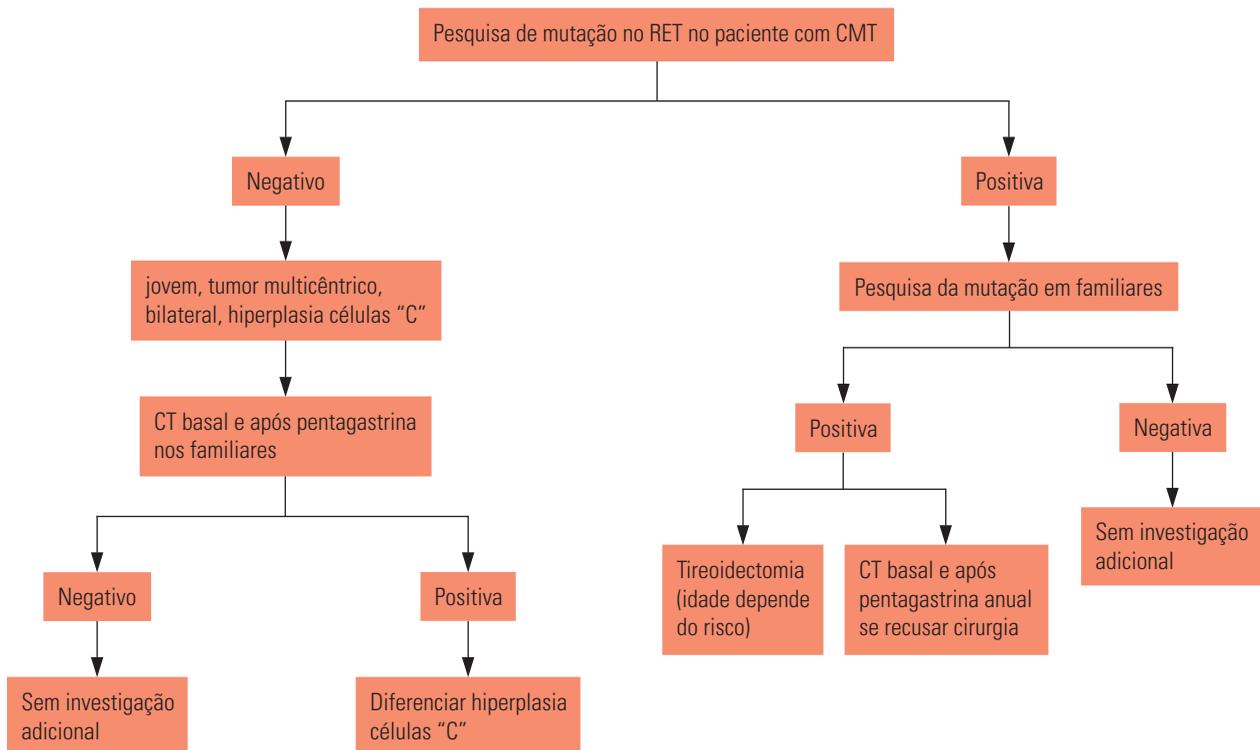


Figura 2 – Rastreamento familiar do CMT partindo do caso-índice.

REFERÊNCIAS

- Manie S, Santor M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet.* 2001; 17:5809.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol. (Oxford)* 2004; 61: 299-310.
- Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, *et al.* A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature.* 1994; 367: 3756.
- Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, *et al.* Somatic mutations of the ret proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1619-22.
- Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André JP. Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jan; 82(1):42-7.
- Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 5.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
- Moley JF, De Benedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg.* 1999; 229: 8808.
- Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:20705.
- Guignat L, Bidart JM, Nocera M, Comoy E, Schlumberger M, Baudin E. Chromogranin A and the -subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer.* 2001; 84:808-12.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, *et al.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10.864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:163-8.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, *et al.* Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13 (1): 3126.
- Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology, 10th ed.* Philadelphia: Saunders; 2002. p.171762..

13. Pinales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma: clinical and oncological features and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48:137-46.
14. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 8026.
15. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, *et al.* The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international RET Mutation Consortium Analysis. *JAMA.* 1996 Nov 20; 276(19):1575-9
16. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2. Evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg.* 2003; 138: 40916.
17. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, *et al.* Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:151725.
18. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, Arturi F, Bardet S, Caillou B, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1674-80.
19. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery.* 2000; 128:10528.
20. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001; 11:11618.
21. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57:124-8.
22. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, Samaan NA, *et al.* Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:319-42.
23. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer.* 1996; 77:155665.
24. Nieuwenhuijzen AC, Bussemaker JK, Frolich M. Radioiodine in the treatment of hereditary medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59:491-4.
25. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, *et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998; 48: 26573.
26. Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, *et al.* MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *Am J Roentgenol.* 2003; 180:1218.
27. Gourgiotis L, Sarlis NJ, Reynolds JC, Vanwaes C, Merino MJ, Pacak K. Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple endocrine neoplasia type 2A patient by 6-(F-18)-fluorodopamine positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:63741.
28. Pellegri G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M, *et al.* Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer.* 2003; 88:153742.
29. Abdelmoumene N, Schlumberger M, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Francese C, Parmentier C. Selective venous sampling catheterisation for localisation of persisting medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer.* 1994; 69:11414.
30. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1984; 54:65762.
31. Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, *et al.* Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol.* 2003; 13: 13640.
32. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analysis of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996; 6: 305-10.
33. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:113948.