



## **ROLE OF PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY IN RET 790 FAMILIAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA**

**Hélène Bihan, MD,<sup>1</sup> Eric Baudin, MD,<sup>2</sup> Taly Meas, MD,<sup>3</sup> Sophie Leboulleux, MD,<sup>2</sup>  
Abir Al Ghuzlan, MD,<sup>2</sup> Véronique Hannoteaux, MD,<sup>1</sup> Jean-Paul Travagli, MD,<sup>2</sup> Patrice Valleur, MD,<sup>3</sup>  
Pierre-Jean Guillausseau, MD, PhD,<sup>3</sup> Régis Cohen, MD, PhD,<sup>1</sup> for the French Group of  
Endocrine Tumors (GTE)**

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Disease, Avicenne Hospital, Paris XIII University and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bobigny, France. E-mail: regis.cohen@avc.aphp.fr

<sup>2</sup>Departments of Nuclear Medicine and Endocrine Tumors, Anatomopathology and Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>3</sup>Departments of Internal Medicine B and Surgery, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Head and Neck – April 2012

**Humberto Brito – R3 CCP**

## ABSTRACT

---

**Abstract:** *Background.* We describe a family harboring RET 790 mutation and review the role of prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma.

*Methods.* We evaluated in detail both clinical and biological follow-up and reviewed literature reports.

*Results.* Among 86 family members, 15 of 22 members screened harbored the 790 mutation. Abnormal calcitonin levels were found in 8/15. Total thyroidectomy with lymph node dissection cured the 5 operated patients (range, 45–76 years). Tumor staging was pT1N0M0. Among 10 carriers who did not undergo surgery, 3 patients had abnormal calcitonin levels. For the others, calcitonin levels remained <30 pg/mL. Two asymptomatic carriers were older than 70 years. Four subjects were lost to follow-up.

*Conclusions.* In RET codon 790 mutations families, a case-by-case decision instead of systematic prophylactic thyroidectomy should be discussed. Difficulties of follow-up should be taken into account and represent the main challenge. © 2011 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* **34**: 493–498, 2012

# INTRODUÇÃO

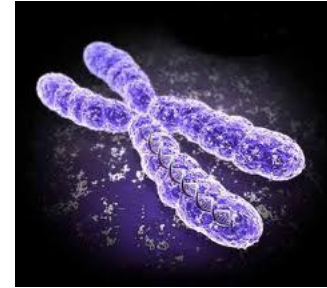
---

- Origem nas células C
- 5-10% das neoplasias de tireóide
- Marcador específico
  - Relação com prognóstico (nível ao Dx e tempo de 2X)

Tempo de duplicação da calcitonina	Sobrevida em 10 anos
6 meses	8%
6-24 meses	37%
> 24 meses	100%

## INTRODUÇÃO

---



- Forma esporádica (CMT-e)<sup>3</sup>: 80%
- Forma hereditária (CMT-h)<sup>3</sup> : 20% (CMTF, NEM 2)
  - Relação com o RET
  - Diagnóstico molecular -> melhora do prognóstico no indivíduo afetado assintomático
    - Diagnóstico e tratamento precoces

## INTRODUÇÃO

---

- O prognóstico do CMT hereditário depende do tipo da mutação do gene RET x Tratamento realizado (tireoidectomia)
  - **Antes de 1 ano: mutações de maior risco** *exon 16*(códons 912, 918)
  - **Antes dos 5 anos: mutações de alto risco** *exon 11*( códons 609, 611, 618, 620, 630 e 634)
  - **Entre 5 – 10 anos: mutações de menor alto risco** ( códons 768, **790**, 791, 804 e 891)
- Cirurgia profilática = tireoidectomia total
- Cirurgia nos casos confirmados = tireoidectomia total + esvaziamento central ou central+seletivo(se outros linfonodos suspeitos)

# INTRODUÇÃO

---

- The EuroMEN study<sup>(1995)</sup>
  - 200 casos RET (+) com idade <20 anos
  - RET m790 presente em 6,8%
  - Pacientes RET m790 parecem carregar a possibilidade de um CMT de baixo potencial agressivo na maioria dos casos
    - Surge a possibilidade de tireoidectomia total opcional



## INTRODUÇÃO

---

- O presente artigo se propôs a acompanhar 15 pacientes RET m790 refinando as diretrizes estabelecidas
- Nada foi encontrado na literatura sobre pacientes RET m790 não operados





## PACIENTES E MÉTODOS

- O caso-índice foi uma mulher, 50 anos, com nódulos tireoideanos e queixa de diarreia crônica com calcitonina basal de 56pg/mL.
- Após confirmado o caso foi seguido o protocolo francês de *screening* familiar
- 22 familiares se apresentaram dos quais 15 eram portadores de RET m790



## PACIENTES E MÉTODOS

- Os seguintes itens foram analisados para cada um dos 15 pacientes RET m790
  - Sintomas
  - *Screening* para feocromocitoma e hiperpara
  - USG cervical
  - Calcitonina e CEA antes e depois da cirurgia
  - Tipo de cirurgia realizada
  - pTNM

# PACIENTES E MÉTODOS

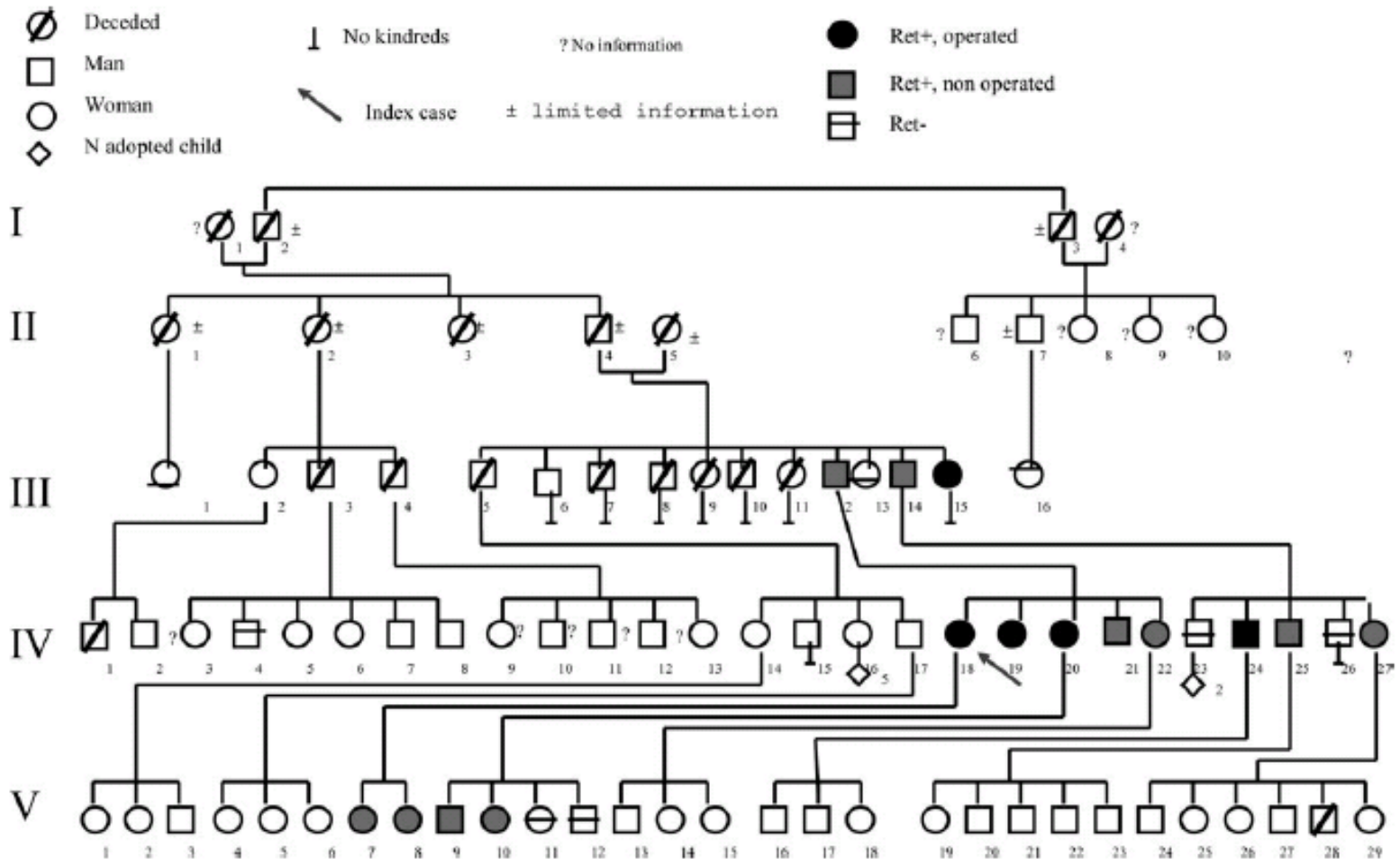


FIGURE 1. Family tree.

## PACIENTES E MÉTODOS

- Níveis de calcitonina e CEA
  - Calcitonina basal: VR < 10pg/mL
  - CEA: VR < 7 ng/mL
- Calcitonina estimulada com pentagastrina
  - VR: <10pg/mL
- Pesquisa de mutações
  - Pesquisadas mutações nos éxons 10, 11, 13, 14, 15 e 16

## PACIENTES E MÉTODOS

- Tratamento cirúrgico
  - A decisão de quando operar e qual a extensão da cirurgia foi tomada levando-se em conta não só as diretrizes mas também a decisão do paciente que foi informado da relativa baixa agressividade da doença

## PACIENTES E MÉTODOS

- Histopatológico
  - Cortes seriados foram examinados para a coloração de calcitonina usando um método imuno-histoquímico
  - O estadiamento tumoral foi de acordo com o sistema TNM - 1997 Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

## PACIENTES E MÉTODOS

- Seguimento
  - Para os pacientes operados a cura bioquímica foi definida como calcitonina basal  $<10\text{pg/mL}$

## PACIENTES E MÉTODOS

- Os pacientes foram divididos em 2 grupos
  - Operados(n=5)
  - Não operados(n=10)
    - Alguns pacientes recusaram a cirurgia e para outros a cirurgia não foi indicada



## RESULTADOS

---

- O caso índice
  - Realizada tireoidectomia total + EC nível VI (OUT/2000) sem complicações intra e pós-op
  - pT1N0M0
    - CMT multifocal e também vários focos de hiperplasia de células C
  - Paciente permanece após 6 anos de seguimento com níveis normais de calcitonina -> curada

## RESULTADOS

---

- O *screening* familiar
  - Foi elaborada a árvore genealógica (86 membros) e realizado o *screening* em 3 das 5 gerações
  - devido a dispersão familiar foi conseguido o exame em 22 familiares
  - Encontrados 15 pacientes RET m790

## RESULTADOS

---

- O *screening* familiar
  - Dos 15 pacientes RET m790
    - 9 mulheres e 6 homens
    - Idade média de 49,6 anos (18-78 anos)
    - 12 assintomáticos e 3 com diarreia
    - 7 pacientes com calcitonina normal e 8 com calcitonina elevada (6 basal e 2 pós estímulo com pentagastrina)
    - CEA normal em todos
    - Pesquisa para hiperpara. e feo. negativas

## RESULTADOS

---

- O *screening* familiar
  - Dos 15 pacientes RET m790
    - 5 foram operados
    - 5 dos não operados fazem o acompanhamento anual com calcitonina basal
    - 5 recusaram-se ou abandonaram o seguimento
      - Alegaram distância

## RESULTADOS

---

- A cirurgia nos 5 pacientes RET m790
  - Idade 45 a 76 anos
  - Tireoidectomia total + EC nível VI em 4 deles (incluindo o caso índice)
  - Tireoidectomia total + EC nível VI e nível VII superior em 1
  - 4 tinham calcitonina basal elevada (18-356pg/mL) e 1 apenas a estimulada (72 pg/mL)
  - Todos pT1N0M0 com maior tumor de 0,7cm, mas todos tinham multifocalidade
  - Todos foram curados (calcitonina negativa): acompanhamento de 6,6 anos

## RESULTADOS

---

- O seguimento nos não operados (n=10)
  - 3 recusaram a cirurgia
    - 2 calcitonina basal elevada 1 apenas calcitonina estimulada elevada
  - 7 escolhidos para seguimento anual
    - Calcitonina basal e estimulada eram normais
    - 4 pacientes continuaram o seguimento 3 abandonaram
    - Mesmo após 4,5 anos de seguimento 2 permaneciam com calcitonina basal  $<10$  e 2  $<30\text{pg/mL}$  (ambos com mais de 70 anos)

## DISCUSSÃO

---

- O trabalho reporta achados clínicos e patológicos em 15 pacientes RET m790 de uma mesma família
- Apenas 5 foram operados e foram T1N0M0
- Este estudo delinea em primeiro lugar as limitações do *screening* e do seguimento nesta grande família



## DISCUSSÃO

---

- Em segundo lugar a baixa agressividade dessa mutação fez surgir a opção de seguimento clínico ao invés do tratamento cirúrgico
  - Tireoidectomia total profilática sistemática antes dos 10 anos é recomendado neste raro tipo de mutação
  - Embora no Sétimo Workshop Internacional de Neoplasia Endócrina Múltipla (Gubbio, Itália-1999) alguns especialistas discutiram a possibilidade de postergar a cirurgia

## DISCUSSÃO

---

- Na prática clínica a tireoidectomia profilática deveria ser feita antes que a transformação de hiperplasia de células C para CMT comece
  - A história natural da mutação RET 790 precisa ser melhor estudada
  - A revisão da literatura sobre esta mutação demonstra 22 casos índices e é por vezes desconcertante (tabela 3)

# DISCUSSÃO

**Table 3.** Oncologic features of carriers of codon 790 germ-line mutation reported in the literature.

Series	Fitze 2002 <sup>a</sup>	Gimm 2004 <sup>9</sup>	Bergant 2006 <sup>12</sup>	Frank-Raue 2008 <sup>11</sup>	This study 2010
N family	3		3	16	1
N carriers	7	24	5	47	15
N MTC	5	16	3	29	5
pT1 n patients		11			5
pT2			3	T1-3: 12	
pT3					
pT4					
N1	1	5	2	13	
M1		1		4	
Lowest basal calcitonin and after Pg test in patients with CMT	7.3/61.8			440	5/72
Age of index patient/Age of all operated patients	43.6/42.5		-/42	57/-	50/53.8
Lowest age for T+ /N1/M1	29/62/-		-/16/-	12/10/38	45/-/-

Abbreviations: N, number of family, carriers, or disease; MTC, medullary thyroid carcinoma.

Note: Only studies giving details on anatomopathologic results were selected. We retained results from the most recent study of every center. The level of lowest basal calcitonin is given for patients with proven MTC.

## DISCUSSÃO

---

- Estudos mostram que em alguns pacientes a mutação RET 790 coexiste com mutação de outro éxon, daí a diversidade de evoluções e prognósticos
- Nesses estudos pacientes com a mutação isolada do RET 790 (L790F) e CMT apresentaram “baixo” TNM e raramente relação com feocromocitoma (4 casos)
- O CMT costuma ser encontrado na tireóide com a calcitonina elevada e nos linfonodos quando C >180pg/mL.
  - Valores normais(<10PG/mL) relacionam-se a histologias normais ou hiperplasia de células C



## DISCUSSÃO

---

- O maior problema encontrado é a imprecisão sobre o seguimento dos casos publicados
  - O esvaziamento cervical mudaria a evolução desses pacientes?
  - Roman et al, 2006 demonstraram que o esvaziamento cervical não tem impacto na sobrevida dos pacientes com CMT

## DISCUSSÃO

---

- Risco da cirurgia profilática X cirurgia com CMT confirmado
  - hipoparatiroidismo(HP), lesão do nervo recorrente(LNR) e do ducto torácico(DT) foram maiores quando para tratar CMT do que na cirurgia profilática
    - HP: 4-15%
    - LNR: 0-3%
    - DT: 0-3%

## DISCUSSÃO

---

- Atualmente é consenso que com níveis normais de calcitonina o risco de metástase linfonodal é baixo e muito altas as chances de cura. Quando metástases linfonodais são confirmadas a chance de cura diminui muito.
- **Na opinião dos autores deste estudo o risco benefício de tireoidectomia profilática sistemática não é baseada em evidências para os portadores da RET m790**



## DISCUSSÃO

- Para os autores deste estudo a cirurgia é mandatória em casos avançados, nos calcitonina elevados, linfonodos (+) e com feocromocitoma
- Nos pacientes com doença oculta e idade avançada e nos com calcitonina baixa e estável, o seguimento clínico deve ser considerado



## CONCLUSÃO

---

- A mensagem que fica desta família com 15 portadores RET m790 é que o desenvolvimento da doença não é uma constante, mesmo nos indivíduos idosos

## CONCLUSÃO

---

- Como já recomendado a cirurgia pode ser adiada para além dos 5 anos quando alguns critério são encontrados: mutação de menor alto risco; calcitonina basal e /ou estimulada normal e USG normal -> repetidos anualmente e ainda preferência da família
- O seguimento clínico é justificado somente com acompanhamento periódico assegurado



## CONCLUSÃO

---

- É também necessário fazer uma base de dados ampla e detalhada para essas famílias para propor uma melhor estratificação de risco e condutas baseadas em evidências

# BIBLIOGRAFIA

---

## Diretrizes de Saúde Suplementar da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar – 2011 Carcinoma Medular de Tireóide

### DIAGNÓSTICO

#### Diretriz embasada em 94 artigos científicos:

Maia AL, Puñales MK, Mazeto G, Caldas G, Ward LS, Kimura ET, Tincani AJ, Teixeira GV, Tavares MR, Hojaij FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J e Andrada NC. **Cancer Medular de Tireóide: diagnóstico** Diretrizes clínicas na saúde suplementar. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Patologia, Cancerologia e de Radiologia , –2011 pg 1-23

### TRATAMENTO

#### Diretriz embasada em 43 artigos científicos

Tincani AJ, Teixeira GV, Tavares MR, Hojaij FC, Araújo PPC, Maia AL, Ward LS, Kimura ET, Del Negro A, Friguglietti CUM, Cernea C, Montenegro F, Dias FL, Corrêa LAC, Kulcsar MAV, Pedruzzi P, Santos RO, Puñales MK, Caldas G, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr. J, Stein AT, Andrada NC **Cancer Medular de Tireóide: tratamento** Diretrizes clínicas na saúde suplementar. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Patologia, Cancerologia e de Radiologia , –2011 pg 1-14

### SEGUIMENTO

#### Diretriz embasada em 103 artigos científicos

Maia AL, Puñales MK, Maciel L, Hoff A, Camacho C, Carvalho G, Ward LS, Kimura ET, Tincani AJ, Teixeira GV, Tavares MR, Hojaij FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marília M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC **Cancer Medular de Tireóide: seguimento** Diretrizes clínicas na saúde suplementar. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Patologia, Cancerologia e de Radiologia , – 2011 pg 1-26



## BIBLIOGRAFIA

1. Milhaud G, Tubiana M, Parmentier C, et al. Epithelioma of the thyroid secreting thyrocalcitonin [in French]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1968;266:608–610.
2. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–273.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–5671.
4. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1517–1525.
5. Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–922.
6. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, et al. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:22–32.
7. Machens A, Gimm O, Hinze R, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1104–1109.
8. OFitze G, Schierz M, Bredow J, et al. Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene codon 790/791 germline mutations. *Ann Surg* 2002;236:570–575.
9. Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, et al. Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World J Surg* 2004;28:1312–1316.
10. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006;155:229–236.
11. Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, et al. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:259–263.
12. Bergant D, Hocevar M, Besic N, et al. Hereditary medullary thyroid cancer in Slovenia-genotype-phenotype correlations. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:411–416.
13. Rodien P, Jeunemaitre X, Dumont C, et al. Genetic alterations of the RET proto-oncogene in familial and sporadic pheochromocytomas. *Horm Res* 1997;47:263–268.
14. Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, et al. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003;134:425–430.
15. Motté P, Vauzelle P, Gardet P, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35–54.
16. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). *Eur J Endocrinol* 1999;141:468–474.
17. Chiefari E, Chiarella R, Crocetti U, et al. A large family with hereditary MTC: role of RET genetic analysis in differential diagnosis between MEN 2A and FMTC. *Horm Metab Res* 2001;33:52–56.
18. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 5th edition. New York: Springer; 1997.
19. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association 2. *Thyroid* 2009;19:565–612.
20. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1674–1680.

## BIBLIOGRAFIA

---

21. Ito S, Iwashita T, Asai N, et al. Biological properties of Ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Res* 1997;57:2870–2872.
22. Knostman KA, Jhiang SM, Capen CC. Genetic alterations in thyroid cancer: the role of mouse models. *Vet Pathol* 2007;44:1–14.
23. Berndt I, Reuter M, Saller B, et al. A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:770–774.
24. Gimm O, Niederle BE, Weber T, et al. RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: a mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? *Surgery* 2002;132:952–959.
25. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134–2142.
26. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–2075.
27. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029–2034.
28. Machens A, Dralle H. Prophylactic thyroidectomy in RET carriers at risk for hereditary medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:551–554.