

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 31/07/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA**

Deborah Cristina Goulart Ferreira

*Análise das indicações de dosagem de calcitonina sérica realizada no Hospital
das Clínicas de Botucatu*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu
2019**

Deborah Cristina Goulart Ferreira

Análise das indicações de dosagem de calcitonina
sérica realizada no Hospital das Clínicas de Botucatu

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ferreira, Deborah Cristina Goulart.

Análise das indicações de dosagem de calcitonina sérica realizada no Hospital das Clínicas de Botucatu / Deborah Cristina Goulart Ferreira. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Capes: 40101061

1. Calcitonina. 2. Carcinoma medular. 3. Diagnóstico.
4. Neoplasias da glândula tireoide.

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

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra primeiramente à Deus força maior que me impulsiona e sustenta diariamente.

Aos meus amados pais, Tadeu e Filomena, meus pilares, exemplos de amor incondicional que sempre me apoiaram e incentivaram.

Aos meus irmãos Vinícius, Matheus e Romulo, exemplos de dedicação e sucesso, que sempre estiveram ao meu lado.

Ao Piero, presente em todos os momentos, paciente, companheiro e acima de tudo apoiando minhas escolhas e compreendendo meus momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Associada Glaucia M. F. S. Mazeto a quem tanto admiro e tenho como inspiração. Ampliou meu conhecimento durante a residência de Endocrinologia e Metabologia e me possibilitou desenvolver e concluir esta jornada. Obrigada pelos ensinamentos a mim dedicados. Foi uma honra ter sido sua orientada.

Ao Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e, em especial, à Profa. Titular Célia Regina Nogueira, à Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes e à Profa. Dra. Vânia dos Santos Nunes Nogueira. Tenho orgulho de tê-las como referência na minha formação como Endocrinologista.

Aos Endocrinologistas Fernanda Bolfi e Rodrigo Rosa Giampietro que sempre estiveram disponíveis a me ensinar. Seus ensinamentos foram valiosos além da minha formação acadêmica, mas em especial para minha vida.

As queridas amigas de residência Ana Bárbara Trizzotti de Macedo e Daniela Furuzawa Ribeiro que me presentearam com o seu convívio. Obrigada por todos os momentos em que tive o privilégio de tê-las ao meu lado.

Aos meus queridos professores Mariana Garcia da Freire Duarte, Rosemary Daniel e Tufik José Magalhães Geleilete que participaram de toda minha formação como médica e que sempre e continuamente me incentivaram com o seu apoio.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa, meu muito obrigada!

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia sim e no outro dia também.
(Robert Collier)

RESUMO

Contexto: O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor raro, cujo diagnóstico precoce é extremamente relevante uma vez que sua evolução pode ser bastante agressiva. A dosagem sérica de calcitonina pode indicar o diagnóstico do CMT e é utilizada como marcador da presença de doença durante o seguimento dos pacientes. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), a dosagem do hormônio passou a ser realizada em 2008, sendo sua solicitação de livre acesso. **Objetivos:** Avaliar as solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB, independentemente do diagnóstico ou procedimento terapêutico realizados. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliadas, retrospectivamente, todas as dosagens de calcitonina realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, no período de setembro de 2008 a junho de 2017. Foram então comparados os casos com calcitonina detectável ou não, aqueles com e sem CMT e os casos com solicitação de dosagem considerada adequada ou inadequada/não informada. Foi ainda quantificado o custo com as dosagens adequadas e inadequadas/não informadas. **Resultados:** Foram realizadas 1453 dosagens de calcitonina, em 915 pacientes, com concentrações detectáveis que variaram de 2,00 pg/mL a 527,00 pg/mL (mediana= 4,1 pg/mL). A mais frequente justificativa da coleta foi nódulo tireoidiano (73,9%). Dezenove pacientes (2,1%) apresentaram diagnóstico final de CMT. A maior parte dos casos apresentou calcitonina indetectável (82,7%). A maioria dos pacientes com CMT (73,7%) apresentou calcitonina detectável, sendo que 42,1% destes pacientes apresentaram concentrações superiores a 100 pg/mL. A indicação da coleta foi considerada adequada em 772 casos (84,4%) e inadequada/não informada em 143 casos (15,6%). Maiores percentuais de casos com solicitação de dosagem inadequada/não informada apresentaram o hormônio detectável (30,1%). **Conclusões:** A maior parte dos casos apresentou justificativa adequada para a coleta da calcitonina e a indicação mais frequente foi o nódulo tireoidiano. A maior parte dos casos apresentou o hormônio indetectável e não tinha CMT. Dos poucos casos com o tumor, a maior parte tinha calcitonina detectável. Maiores percentuais de casos com justificativa inadequada/não informada apresentaram calcitonina detectável. **Descritores:** Calcitonina; Carcinoma Medular; Diagnóstico; Neoplasias da Glândula Tireoide.

ABSTRACT

Context: Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare tumor, which early diagnosis is extremely relevant since its evolution can be quite aggressive. Serum calcitonin dosage may indicate the diagnosis of MTC and is used as a marker of the disease presence during the patients' follow-up. At the Clinics Hospital of the School of Medicine of Botucatu (HC-FMB), the dosage of the hormone was first carried out in 2008, being its request of free access. **Objectives:** To evaluate the serum calcitonin dosage requirements in the HC-FMB, regardless of the diagnostic or therapeutic procedure carried out. **Patients and Methods:** All calcitonin dosages carried out at the Clinical Analysis Laboratory of HC-FMB from September 2008 to June 2017 were retrospectively evaluated. The cases with or without detectable calcitonin, as well as the cases with or without MTC, and the cases with adequate or inadequate/not informed dosage request were then compared. Costs with appropriate and inadequate/not informed dosages were also quantified. **Results:** 1453 calcitonin dosages have been carried out in 915 patients with detectable concentrations ranging from 2.00 pg/mL to 527.00 pg/mL (median = 4.1 pg/mL). The most frequent justification for the collection was thyroid nodule (73.9%). Nineteen patients (2.1%) were eventually diagnosed with MTC. The majority of cases had undetectable calcitonin (82.7%). The majority of MTC patients (73.7%) had detectable calcitonin, and 42.1% of those patients had concentrations above 100 pg/mL. The indication of the collection was considered adequate in 772 cases (84.4%) and inadequate/not informed in 143 cases (15.6%). Higher percentages of cases with inadequate/not informed dosing showed the detectable hormone (30.1%). **Conclusions:** Most of the cases presented adequate justification for the collection of calcitonin and the most frequent indication was the thyroid nodule. In most cases, the hormone was undetectable and MTC was not diagnosed. Of the few tumor cases, most of them had detectable calcitonin. Higher percentages of cases with inadequate/not informed justification showed detectable calcitonin.

Keywords: Calcitonin; Medullary Cancer; Diagnosis; Thyroid Neoplasms.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
JUSTIFICATIVA	19
HIPÓTESE	21
OBJETIVOS	23
Objetivo geral.....	24
Objetivos específicos	24
FINALIDADE DA PESQUISA A SER APLICADA.....	25
PACIENTES E MÉTODOS.....	27
Casuística	28
Critérios de inclusão	29
Critérios de exclusão	29
Metodologia	29
Análise estatística	30
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO	40
CONCLUSÕES	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS.....	50
ANEXOS	56

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT), descrito pela primeira vez por Hazard *et al.* (Hazard *et al.*, 1959), é um tumor neuroendócrino raro, que se origina das células parafoliculares e representa de 3 a 4% das neoplasias malignas da glândula (Davies & Welch, 2006). Apresenta as formas genética, que resulta de mutação germinativa no proto-oncogene *RET* (*rearranged during transfection*), e esporádica, a mais frequente, correspondendo a cerca de 75% dos casos. Este foi um dos primeiros tumores humanos relatado em associação com outras neoplasias (Sipple, 1961), com a forma genética podendo estar associada a neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2A, NEM tipo 2B e CMT familiar isolado (Neto, 1996). O CMT hereditário costuma ocorrer em pacientes com idade mais jovem, em geral na 2ª e 3ª décadas, enquanto que o esporádico é encontrado em indivíduos mais velhos, com pico de incidência na 5ª ou 6ª décadas de vida (Kebenew *et al.* 2000). Nesses casos, ocasionalmente, pode ser encontrada mutação do *RET* em células somáticas, no tecido tumoral (Siqueira, *et al.*, 2010). A pesquisa de mutação no gene *RET* deve ser realizada em todo paciente com CMT, hiperplasia de células C (HCC) ou NEM2 e em todos os parentes de primeiro grau de pacientes com NEM2 ou CMT familiar. A HCC é reconhecida como estágio precursor do CMT (LiVolsi, 1997).

O diagnóstico precoce do CMT é extremamente relevante uma vez que sua evolução pode ser bastante agressiva. De fato, o tumor pode se manifestar inicialmente tanto como um nódulo detectado incidentalmente, como uma nodulação de crescimento rápido, ou até como uma verdadeira massa cervical, já com metástases linfonodais, as quais são encontradas em 50% dos portadores de doença clínica (Moley & DeBenedetti, 1999). Nesses pacientes com metástases regionais, a sobrevida específica em 10 anos é de cerca de 75,5% (Roman *et al.*, 2006). Dessa forma, o diagnóstico pré-operatório correto influenciará na abordagem cirúrgica do tumor que, idealmente, é a tireoidectomia total, associada a dissecação de compartimentos cervicais centrais, quando o CMT está restrito a glândula tireoide. Abordagens terapêuticas iniciais incompletas têm sido associadas a prognóstico menos favorável (Pelizzo *et al.*, 2007).

Apesar da relevância do diagnóstico precoce, devido à sua raridade, o CMT não é frequentemente considerado como uma possibilidade diagnóstica na prática clínica. Além disso, o principal exame utilizado na investigação dos nódulos tireoidianos, que é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), apresenta menor

sensibilidade para o CMT em comparação com os carcinomas diferenciados de tireoide (Essig *et al.*, 2013). Assim, o diagnóstico desses tumores pode ser bastante protelado e, como já citado, quando tardio ou associado a um tratamento inicial inadequado, pode resultar em prognóstico mais reservado.

Assim, formas de detecção mais precoce do CMT, bem como das eventuais recidivas tumorais, são altamente desejáveis. Nesse sentido, as células parafoliculares produzem proteínas, tais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e, particularmente, a calcitonina, cujas concentrações séricas podem ser utilizadas como marcadores, tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento dos pacientes acometidos (Vitale *et al.*, 2001).

A calcitonina foi descoberta em 1968 (Tashjian & Melvin, 1968) e se constitui em um peptídeo de 32 aminoácidos, que resulta da clivagem da pro-calcitonina. A sua principal função é inibir a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e sua secreção encontra-se intrinsicamente relacionada à calcemia. Nesse sentido, as células parafoliculares utilizam os receptores sensores de cálcio para detectar alterações no cálcio ionizado plasmático, aumentando a secreção de calcitonina em resposta à hipercalcemia e interrompendo a secreção do hormônio durante a hipocalcemia. Além de seu papel no controle da calcemia e da reabsorção óssea, o qual é antagônico ao do hormônio da paratireoide (PTH), a calcitonina também apresenta efeitos renais, inibindo a reabsorção de fosfato. Apesar das ações descritas, entretanto, é improvável que a calcitonina desempenhe uma função fisiológica importante, tendo em vista que a remoção da tireoide não apresenta impacto clínico perceptível sobre o metabolismo osteometabólico. Além disso, os pacientes com CMT não parecem apresentar alterações significantes da homeostasia mineral. Assim, a calcitonina, em seres humanos, parece ser um hormônio à procura de uma função (Gardner & Shoback, 2013).

Atualmente, para a dosagem de calcitonina, a maioria dos laboratórios utiliza os ensaios imunoluminométricos (ICMA), que parecem altamente específicos para o hormônio monomérico, sendo a atividade cruzada com a pro-calcitonina praticamente eliminada (Melmed *et al.*, 2016). Durante o seguimento dos pacientes em longo prazo, é muito importante que seja utilizado sempre o mesmo ensaio (Melmed *et al.*, 2016).

No contexto da dificuldade diagnóstica do CMT, a dosagem sérica de calcitonina é particularmente relevante e poderia ser indicada, por exemplo, presença de doença nodular tireoidiana (Trimboli *et al.*, 2012). Contudo, devido à baixa prevalência do CMT, aos resultados falsos positivos e aos riscos do tratamento cirúrgico após interpretação inadequada, bem como aos custos de sua determinação, ainda não existe um consenso mundial sobre a dosagem de calcitonina na avaliação dos nódulos tireoidianos. O *guideline* brasileiro não indica (Maia *et al.*, 2014), enquanto que o americano deixa a decisão quanto à dosagem por conta do médico assistente (Wells *et al.*, 2015). Por outro lado, a *European Thyroid Association* recomenda a dosagem rotineira na avaliação de pacientes com nódulo tireoidiano (Schlumberger *et al.*, 2012).

De fato, apesar da especificidade dos ensaios para a dosagem de calcitonina, estes estão sujeitos a falhas e a calcitonina não é um hormônio específico para o CMT, podendo existir vários diagnósticos diferenciais para hipercalcitoninemia. Assim, os níveis séricos podem estar aumentados em doenças como: HCC, carcinoma papilífero ou folicular de tireoide, tumores neuroendócrinos não tireoidianos, tumores de mama, pâncreas, pulmão, suprarrenal, hiperparatireoidismo, tireoidite de Hashimoto, na doença renal crônica e até mesmo em pacientes em uso crônico de inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol (Toledo *et al.*, 2009). Dessa forma, estas condições representam causas de resultados falsos-positivos para o exame. Os carcinomas papilífero e folicular de tireoide já foram associados com HCC e níveis elevados séricos de calcitonina. Foi proposto que esses tumores possam liberar substâncias que possuem uma ação estimuladora parácrina sobre as células C e, assim, eventualmente, resultar em elevação dos níveis da calcitonina sérica (Unluhizarci *et al.*, 2017). Outra possibilidade para os resultados falso-positivos é a hipercalcitoninemia relacionada a neoplasias neuroendócrinas pancreáticas. De fato, a produção hormonal ectópica não é incomum nas neoplasias funcionais e não funcionais do pâncreas. Porém, mais estudos são necessários, pois pouco se sabe sobre a frequência de expressão da calcitonina nesse tipo de tumor (Uccella *et al.*, 2017). Nos casos de tireoidite de Hashimoto, o aumento da calcitonina parece ser decorrente da progressiva destruição de células parafoliculares, conjuntamente à das células foliculares da tireoide, causada por infiltração de células linfocíticas e fibrose (Toledo *et al.*, 2009). Além disso, resultados falso-positivos podem decorrer de

interferências no método laboratorial utilizado na análise, devido a presença de fator reumatoide e anticorpos heterofilos, por exemplo (Lupoli *et al.*, 2019).

Outro problema com relação à dosagem de calcitonina é quanto ao valor de corte que diferenciaria as lesões benignas das malignas. Alguns estudos apontam que concentrações séricas acima de 100 pg/mL são muito suspeitos para o diagnóstico de CMT e as menores que 10 pg/mL indicariam menor probabilidade do tumor. Concentrações entre 10-100 pg/mL seriam inconclusivas e alguns autores consideram que os pacientes deveriam ser submetidos a um teste de estímulo, o qual, no Brasil, é realizado com gluconato de cálcio (Hodak & Burman, 2004).

Outro fator que influencia na decisão quanto a solicitação ou não da dosagem de calcitonina é o custo envolvido no procedimento. Obviamente, este é um aspecto que depende de questões regionais e do tipo de financiamento à saúde vigente. Nesse sentido, Cheung *et al.*, em 2008, publicaram estudo de custo-efetividade realizado nos Estados Unidos, tendo concluído que a dosagem de calcitonina sérica apresentava custo-efetividade comparável a outros exames de rastreamento rotineiramente solicitados para determinados grupos de pacientes, tais como dosagem de TSH e realização de colonoscopia e mamografia (Cheung *et al.*, 2008).

Apesar das dificuldades com a dosagem do hormônio e a falta de consenso sobre sua utilização na avaliação de todos os nódulos tireoidianos, é inegável que a dosagem sérica de calcitonina auxilia no diagnóstico precoce do CMT e possibilita a realização de cirurgia adequada para esses casos. Nesse sentido, Elisei (2008) relatou que o diagnóstico de CMT realizado por meio da dosagem de calcitonina sérica, na avaliação pré-operatória de nódulos tireoidianos, estava associado a maior taxa de cura do que quando realizado por outros métodos diagnósticos (Elisei, 2008). Também, estudo retrospectivo com 178 pacientes com CMT esporádico, avaliou o impacto da solicitação da calcitonina pré-operatória na evolução destes pacientes, concluindo que, nos pacientes com a dosagem pré-operatória do hormônio, o diagnóstico foi realizado mais precocemente, em um estágio menos avançado da doença, com melhores taxas de cura e sobrevida (Torresan *et al.*, 2019). Além do que, a dosagem de calcitonina sérica se correlaciona com o tamanho do tumor e tem valor prognóstico (Hird *et al.*, 2009).

Além do diagnóstico, como já citado, a dosagem de calcitonina sérica é fundamental para a avaliação do prognóstico e acompanhamento dos pacientes com

CMT. Concentrações indetectáveis do hormônio indicam ausência, enquanto que a elevação indica a presença de doença residual (Machens *et al.*, 2005). Segundo os *guidelines* da *American Thyroid Association*, os pacientes poderiam ser estratificados em três grupos, de acordo com as concentrações de calcitonina: o grupo 1, com calcitonina indetectável, ou seja, em remissão bioquímica; o grupo 2, com calcitonina detectável, mas inferior a 150 pg/mL e doença oculta; e o grupo 3, com calcitonina superior a 150 pg/mL e alto risco de doença local ou metastática (Wells *et al.*, 2015). Nos casos com calcitonina detectável, o cálculo do *doubling time* (DT) da calcitonina sérica e do CEA representam fatores prognósticos, predizendo a sobrevivência dos pacientes e permitindo identificar com maior precisão os casos que se beneficiariam do tratamento sistêmico. O acompanhamento da evolução das concentrações séricas de calcitonina e CEA também permite definir o intervalo de realização dos exames de imagem. Enquanto que, nos pacientes com doença estável (DT maior que 2 anos), as imagens podem ser realizadas anualmente, naqueles com doença agressiva (DT menor que 6 meses), os exames de imagem devem ser realizados a cada 3 meses (Barbet *et al.*, 2005). A desproporção de aumento das concentrações de CEA, quando comparados aos de calcitonina, sugerem CMT pobremente diferenciado (Wells *et al.*, 1978).

Apesar das limitações citadas, a calcitonina sérica pode ser considerada como ferramenta diagnóstica útil e fator preditor inicial da evolução dos pacientes com CMT, direcionando a abordagem e repercutindo no prognóstico dos casos, uma vez que este pode ser melhor quando o tumor é descoberto mais precocemente. Além disso, representa importante marcador tumoral durante o seguimento em logo prazo dos pacientes com CMT. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), a dosagem do hormônio passou a ser rotineiramente realizada em 2008, sendo sua solicitação de livre acesso a todos os médicos e alunos do internato do curso de medicina do serviço. Até o momento, não havia sido realizada qualquer quantificação do número de dosagens solicitadas nem avaliação quanto à adequação das indicações para solicitação do exame.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foram observadas as mais diversas justificativas para as solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB. Embora a maior parte das solicitações tenha sido considerada adequada, foi observado percentual não desprezível de solicitações com justificativa inadequada/não informada. Nestes casos, foram encontrados valores alterados de calcitonina, o que poderia desencadear processos de investigação diagnóstica, com consequentes transtornos para o paciente e custos para o sistema. Assim, o presente estudo evidencia a necessidade de difusão de critérios bem estabelecidos para a solicitação do exame, visando evitar prejuízos humanos, devido a interpretações errôneas de resultados eventualmente alterados, bem como gastos desnecessários.

REFERÊNCIAS

- Allelein S, Ehlers M, Morneau C, Schwartz K, Goretzki PE, Seppel T, et al. Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2018;50(1):23-8.
- Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.
- Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2173-80.
- Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):919-22.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.
- De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization International Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- 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(1):163-8.
- Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):941-53.
- Essig Jr GF, Porter K, Schneider D, Debra A, Lindsey SC, Busonero G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract.* 2013;19(6):920-7.
- Medeiros Neto G. Moléstias hereditárias do sistema tireóideo. 1a ed. São Paulo: Roca; 1996.
- Filimon S, Payne RJ, Black MJ, Hier MP, Mlynarek AM, Forest VI, et al. Calcitonin secretory index and unsuspected nodal disease in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2018;24(5):460-7.

- Frank-Raue K, Schott M, Raue F. Recommendation for calcitonin screening in nodular goiter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):1065-9.
- Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan.* 9a ed. Porto Alegre: AMGH; 2013.
- Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord.* 2019;19 Suppl 1:45.
- Hazard J, Hawk W, Crille D. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19(1):152-61.
- Hauache OM, Vieira JG, Maciel RMB. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tireóide: calcitonina basal e testes de estímulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:529-33.
- Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):193-7.
- Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum—is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):511-4.
- Kebebew E, Ituarte PH, Duch QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer.* 2000;88(5):1139-48.
- Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, et al. Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):316-22.
- Kwon H, Kim WG, Choi YM, Jang EK, Jeon MJ, Song DE, et al. A cut-off value of basal serum calcitonin for detecting macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2015;82(4):598-603.
- LiVolsi VA. Cell hyperplasia/neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):39-41.
- Lupoli GA, Barba L, Liotti A, La Civita E, Lupoli R, Riccio E, et al. Falsely elevated thyroglobulin and calcitonin due to rheumatoid factor in non-relapsing thyroid carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(5):e14178.

- 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(4):2029-34.
- Magalhães D, Vinha E, Carvalho D. Uma perspectiva clínica sobre a utilidade da calcitonina e do antigénio carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tireoide: revisão da literatura. *Arq Med.* 2015;29(5):123-31.
- Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):667-700.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology: 13th ed.* Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg.* 1999;229(6):880-8.
- Morris LF, Waguespack SG, Edeiken-Monroe BS, Lee JE, Rich TA, Ying AK, et al. Ultrasonography should not guide the timing of thyroidectomy in pediatric patients diagnosed with multiple endocrine neoplasia syndrome 2A through genetic screening. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):53-9.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):493-7.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107(9):2134-42.
- Rosario PW, Penna GC, Brandão K, Souza BE. Utilidade da calcitonina sérica pré-operatória em pacientes com doença nodular tireoidiana sem história ou citologia suspeitas para carcinoma medular de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):312-6.
- Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, et al. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2006;4:97.
- Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Medicine.* 1961;31(1):163-6.

- Siqueira DR, Romitti M, da Rocha AP, Ceolin L, Meotti C, Estivalet A, et al. The RET polymorphic allele S836S is associated with early metastatic disease in patients with hereditary or sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):953-63.
- Schlumberger MB, 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(1):5-14.
- Tashjian Jr AH, Melvin EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *N Engl J Med*. 1968;279(6):279-83.
- Torresan F, Mian C, Cavedon E, Iacobone M. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening. *Langenbecks Arch Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00423-019-01764-3.
- Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(10):1507-14.
- Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(5):394-8.
- Toledo SPA, Lourenco Jr DM, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JEM. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(7):699-706.
- Uccella S, Blank A, Maragliano R, Sessa F, Perren A, La Rosa S. Calcitonin-producing neuroendocrine neoplasms of the pancreas: clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2017;28(4):351-61.
- Unluhizarci K, Akgun H, Oz B, Karaca Z, Tanriverdi F, Kelestimur F. Patients with papillary thyroid carcinoma associated with high stimulated serum calcitonin levels. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017.
- Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, Lupoli G, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2001;91(9):1797-808.
- Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma the american thyroid association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.

- Wells Jr SA, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg.* 1978;188(3):377-83.
- Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Detection of medullary thyroid cancer: a focus on serum calcitonin levels. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(4):493-501.
- Woliński K, Kaznowski J, Klimowicz A, Maciejewski A, Łapińska-Cwojdzńska D, Gurgul E, et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer - comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):434-7.