

# **Perspectivas dos marcadores biológicos e terapias no carcinoma diferenciado da tireóide**

## **Prospects of biological markers and therapies in differentiated thyroid carcinoma**

Fernanda Moraes Simões<sup>1</sup>, Emmanuela Quental Callou de Sá<sup>2</sup>

1. Médica Residente em Clínica Médica da Universidade Federal do Ceará, Campus Cariri. Fortaleza, CE, Brasil

2. Doutora em Ciências Médicas. Preceptora do Programa de Residência Médica da Universidade Federal do Ceará, Campus Cariri. Fortaleza, CE, Brasil

Endereço para correspondência:  
Fernanda Moraes Simões  
Setor de Residência Médica – UFC/Cariri  
Rua Divino Salvador, 284 – Rosario  
63180-000 Barbalha, CE.  
Fones: (88) 97021868 - (88) 33125000  
E-mail: nandalima7@hotmail.com

### **RESUMO**

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O câncer da tireóide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, com uma incidência de 1% no Brasil. Os carcinomas diferenciados da tireóide (CDT) - papilífero e folicular - são responsáveis por 90% das neoplasias tireoidianas, com elevado percentual de cura, porém em 7 a 20% dos pacientes, evolui com metástases e recorrências precoces. O objetivo desse estudo foi avaliar os marcadores moleculares que auxiliam no prognóstico e tratamento mais adequado do CDT e as novas perspectivas terapêuticas.

**CONTEÚDO:** Inúmeros estudos vem buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e assim determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional. Alguns marcadores moleculares tem sido estudados e relacionados ao CDT, como o NIS, RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, Galectina-3 e Ciclo-oxigenase-2. Novas drogas estão em estudo em base aos marcadores moleculares, como o sorafenib, zactima, ácido retinóico, inibidores da ciclo-oxigenase-2, troglitazona, dentre outros, com resultados animadores.

**CONCLUSÃO:** A medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas, novas drogas estão sendo estudadas e testadas in vitro e in vivo e avaliadas em ensaios clínicos com resultados bastantes promissores para o CDT, principalmente o carcinoma papilífero da tireóide (CPT).

**Descritores:** Tireóide. Glândula tireoide. Marcadores biológicos. Neoplasias. Terapia biológica. Neoplasias da glândula tireoide.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Thyroid cancer is the most common malignant endocrine neoplasm, with an incidence of 1% in Brazil. Differentiated thyroid carcinoma (DTC) - papillary and follicular - are responsible for 90% of thyroid cancers with high cure rates, but in 7-20% of patients with metastasis and recurrence develops early. The aim of this study was to evaluate the molecular markers that aid in prognosis and most appropriate treatment of DTC and the new therapeutic perspectives.

**CONTENTS:** Numerous studies has sought to identify prognostic markers that can stratify patients with low or high risk and thus determine a more appropriate form of treatment in cases resistant to conventional treatment. Some molecular markers have been studied and related to CDT, such as NIS, RAS, BRAF, RET / PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, Galectin-3 and Cyclooxygenase-2. New drugs are being studied based on the molecular markers, such as sorafenib, zactima, retinoic acid, inhibitors of cyclooxygenase-2, troglitazone, among others, with encouraging results.

**CONCLUSION:** As we know the molecular pathogenesis of thyroid cancer, new drugs are being studied and tested in vitro and in vivo and evaluated in clinical trials with very promising results for the CDT, mainly papillary thyroid carcinoma (PTC).

**Keywords:** Thyroid. Thyroid gland. Biological markers. Neoplasms. Biological therapy. Thyroid neoplasms.

## INTRODUÇÃO

O Câncer da tireóide é raro, ocorre em 5 a 10% dos casos de nódulos tireoidianos<sup>1</sup>, apresentando incidência de 1% das neoplasias malignas no Brasil<sup>2</sup>. No entanto, trata-se da neoplasia endócrina maligna mais frequente<sup>3</sup>.

Os carcinomas tireoidianos se classificam em diferenciados, indiferenciados ou anaplásicos e medulares<sup>4,5</sup>. Nessa revisão nos deteremos à abordagem do carcinoma diferenciado da tireóide (CDT) que apresenta os subtipos de carcinoma

papilífero (CPT) e folicular (CFT)<sup>6,7</sup>, sendo as neoplasias endócrinas mais comuns<sup>8</sup>, responsáveis por 90% dos casos de neoplasias da tireóide<sup>3,9-11</sup>.

Os tumores diferenciados, folicular e papilífero, são os que se desenvolvem a partir da célula folicular<sup>12</sup>, mantêm a capacidade de captar iodo e de responder a estímulos fisiológicos como o TSH. Apresentam dentre os tumores malignos uma das melhores taxas de cura, pois 85% a 93% dos pacientes tratados estão vivos cerca de 10 anos após o diagnóstico<sup>13</sup>.

A incidência dessa neoplasia de tireóide vem aumentando não só em decorrência da melhor capacidade diagnóstica<sup>14</sup>, mas por uma maior exposição à radiação e a agentes cancerígenos<sup>15</sup>. A conduta diante do câncer da tireóide tem sido objeto de ampla discussão na literatura.

O tratamento considerado mais adequado, é a tireoidectomia total seguida ou não de ablação actínica com <sup>131</sup>I, associada a terapia com doses supressivas de levotiroxina com excelentes resultados<sup>2,14,16,17</sup>, sendo essa terapia TSH supressora associada com o aumento da sobrevida<sup>18</sup>. Os pacientes passam a ser monitorados com pesquisa de corpo inteiro (PCI), USG de região cervical e medidas de tireoglobulina (Tg) e anti-tireoglobulina séricas, para rastreamento de recidiva tumoral<sup>2,16,17</sup>. Apesar de todas essas medidas proporcionarem um bom prognóstico e uma sobrevida longa, 10 a 15% dos pacientes com CDT apresentam uma forma agressiva da doença com prognóstico ruim<sup>19</sup> e índice de recidivas relativamente elevado no CPT, com 15 a 22%, e uma taxa de recorrência de 1.8% ao ano na primeira década após a terapia<sup>20,21</sup>. Laura e Lígia<sup>17</sup> referem que um percentual de 7 a 20% dos pacientes, evolui com metástases e recorrências precoces, não respondendo ao tratamento radioterápico. A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do carcinoma diferenciado da tireóide é de 6 a 10 anos<sup>20,22</sup>.

Diante dessa realidade, vários estudos vem buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e assim determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional.

Foram revistos artigos de língua portuguesa, espanhola, inglesa e francesa disponíveis nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos de maior relevância clínica. Os descritores definidos foram tireóide, glândula tireóide, marcadores biológicos, neoplasias, terapia biológica, neoplasias da glândula tireoide.

## MARCADORES BIOLÓGICOS

Vários estudos vem sendo realizado na tentativa de identificar marcadores biológicos responsáveis pela tumorigênese nos carcinomas diferenciado da tireóide, mencionaremos alguns destes marcadores que trouxeram certa esperança na busca de novos tratamentos e diferenciação desses tumores quanto ao grau de malignidade.

**NIS** (Natrium Iodine Symporter) é uma proteína co-transportadora<sup>2</sup>, responsável pela captação de iodo nas células foliculares tireoidianas e em outros tecidos, como glândula salivar, glândula mamária e estômago<sup>23</sup>. Esta característica é importante na terapia ablativa por radioiodo e tem grande valor na terapia do CDT e nas metástases<sup>24</sup>. Pacientes com carcinoma papilífero que apresentavam níveis séricos de NIS baixo apresentavam recorrências e/ou metástases, e os com NIS elevados se mantinham livre da doença<sup>17</sup>.

**RAS** é um proto-oncogene, o qual inclui as isoformas H-RAS, K-RAS, N-RAS, sintetiza um grupo de proteínas de 21 KDa com importante papel na tumorigênese e na progressão tumoral em grande variedade de tecidos, desencadeando quando ativado a via de sinalização intracelular ERK-MAPK (extracellular ligand-regulateal kinase)<sup>5</sup>. Os três oncogenes RAS têm sido relatado em carcinoma da tireóide desde 1988<sup>3</sup>. A expressão RAS ocorre em cerca de 10% dos casos, principalmente variante folicular<sup>24</sup>, sendo relatado em adenomas microfoliculares, o que poderia indicar ser um evento precoce na tumorigênese do carcinoma folicular<sup>3</sup>.

**O RET/PTC** foi um dos primeiros oncogene humano descoberto (1985)<sup>25</sup> e o primeiro a ser proposto como um marcador para CPT, sendo considerada a segunda causa de patogênese desse tumor<sup>26</sup>. O gene RET codifica um receptor de membrana tirosino-quinase envolvido na transdução de sinais para a proliferação, diferenciação e migração no desenvolvimento de células da crista neural<sup>24</sup>. Os rearranjos são resultado da fusão do domínio tirosino-quinase do gene RET à porção 5' de genes heterólogos e formam oncogeneses quiméricos RET/PTCs classificados de 1 a 8<sup>27</sup>. Até o momento foram descritos 12 tipos de RET/PTC, RET/PTC 1-9, PCM1-RET, ELKS-RET, RPF-RET<sup>8</sup>; sendo encontradas com maior frequência as variantes de RET/PTC1 E RET/PTC3, embora outras combinações tenham sido descritas, principalmente em carcinomas papilíferos de crianças expostas à radiação em Chernobyl<sup>28,29</sup>.

A célula folicular de tireóide normal não expressa RET<sup>8,24</sup>, porém, rearranjos de RET estão presentes em 20-30% dos carcinomas papilíferos de tireóide<sup>8</sup> e não é incomum em nódulos tireoidianos benignos, podendo está associada a um rápido crescimento nodular<sup>30,31</sup>.

O rearranjo RET/PTC é o mais observado no carcinoma papilífero em menores de 45 anos de idade, sendo raramente encontrados nas recidivas<sup>32</sup>. O rearranjo RET/PTC1 é o mais observado no carcinoma papilífero em adulto<sup>9</sup> e o RET/PTC3 foi localizado na grande maioria das crianças expostas a radiação de Chernobyl em 1996<sup>33</sup>. Acredita-se que a radiação favoreça as células foliculares, a apresentarem propriedades intrínsecas e serem mais susceptíveis a rearranjos cromossômicos<sup>28</sup>. Foi observado que a expressão de RET/PTC1 ou RE/PTC3 em células tireoidianas de camundongos transgênicos provocam tumores com histologia típica de carcinoma papilífero<sup>29</sup>, o que demonstra que esse oncogene pode iniciar carcinogênese da tireóide<sup>34</sup>, o que tem sido observado sua presença em microcarcinomas nos seres humanos<sup>35</sup>.

**BRAF**, é uma das isoformas da proteína RAF e um componente essencial da via RAS-MEK-MAPK, atuando como efetor da sinalização RAS nesta cascata<sup>36</sup>. A Mutação BRAF ocorre com mais frequência no sexo masculino no carcinoma diferenciado da tireóide<sup>37</sup>, porém nos casos de recidiva ocorre com maior frequência em mulheres com menos de 45 anos de idade<sup>32</sup>.

No CPT, uma única mutação no gene BRAF (V600E) é responsável pela doença em 40-50% dos pacientes, principalmente nos mais velhos e com subtipos mais agressivos<sup>8</sup>, com invasão extra-tireoidiana, estágio mais avançado e metástases<sup>38,39</sup>. Foi observado em estudo de Ying e cols<sup>32</sup>, que 9.3 % dos tumores recorrentes apresentavam tanto mutação BRAF, quanto um rearranjo RET-PTC, e que ocorria em pacientes mais velhos e com tumores mais avançados do que os que possuíam apenas mutação BRAF.

Os casos negativos para mutação BRAF não excluem malignidade, principalmente os casos multifocais<sup>8</sup>.

**PAX8/PPARy** (Peroxisome proliferator activated receptor y)<sup>40</sup>, este rearranjo é uma translocação que ocasiona a fusão do domínio de ligação do fator de transcrição de tireóide PAX8 ao domínio A a F do gene PPARy, cujo produto é a proteína quimérica PAX8-PPARy1 com atividade oncogênica<sup>9</sup>. Foi identificado por Kroll e cols exclusivamente em carcinoma folicular, porém foi observado em lesões benignas;

está associada à patogênese do carcinoma folicular da tireóide, observada em 63% dos casos estudados<sup>41</sup> e associado as formas mais agressivas e ao estadiamento precoce deste carcinoma<sup>42</sup>. Essa expressão não é encontrada no carcinoma papilífero<sup>43</sup>, porém recentemente foi observada na variante folicular do carcinoma papilífero<sup>44</sup>.

**P53** (gene de supressão tumoral), é um fator de transcrição que controla a integridade do genoma celular atuando no reparo do DNA<sup>45</sup>. Esta proteína é diretamente proporcional ao dano genômico, e acredita-se que o curso benigno dos tumores tireoidianos bem diferenciados tenham função normal p53<sup>46</sup>. Verificou-se no estudo de Lima e cols. que o p53, apresenta-se em baixa expressão, com 18.2% nos CPT de melhor prognóstico, 23.1% com prognóstico intermediário e 75% nos de pior prognóstico<sup>47</sup>, o que foi confirmado em outros estudos, como o de Rüter e cols<sup>48</sup>, a presença do p53 na variante de pior prognóstico.

**TRK-T:** "NTRK1 (tirosina quinase do receptor neurotrófico)<sup>49</sup> codifica um dos receptores do fator de crescimento neural, e rearranjos destes genes com diferentes produtos quiméricos. Estas proteínas, denominadas TRK-T1, TRK-T2, TRK-T3, apresentam atividade oncogênica"<sup>9</sup>. São menos investigados, porém existem relatos de associação com CPT em 15% dos casos<sup>50</sup>.

**Galectina-3** (proteína ligadora)<sup>51</sup> é um membro da crescente família de lectinas animais, ligando b-galactosídeos, que desempenha múltiplas funções biológicas, tais como: adesão celular, proliferação, diferenciação e progressão tumoral<sup>52</sup>. Foi descrita como o mais sensível marcador diagnóstico para identificação pré-operatória de carcinomas da tireóide, com alta sensibilidade e especificidade<sup>53</sup>. Nascimento e cols<sup>51</sup>, referem que a galectina-3 está presente em 78.5% dos carcinomas foliculares e em 82% dos carcinomas papilíferos. Gasbarri e cols<sup>54</sup> relata que a galectina-3 nunca é expressa em lesões benignas, mas é sempre detectada em carcinomas, porém Edna Kimura e cols<sup>55</sup> referem que o RNA mensageiro desta proteína é encontrado também em adenomas foliculares, o que dificultaria a diferenciação entre lesões benignas e malignas, além de ter observado que no carcinoma papilífero o RNA da galectina-3 está presente em 100% dos casos.

**Ciclo-oxigenase-2:** O ácido araquidônico e seus derivados prostaglandinas e tromboxane influenciam no crescimento de vários tumores<sup>56</sup>, uma análise por RT-PCR observou aumento significativo de tromboxane<sup>57</sup> e da proteína COX-2 no CPT<sup>58</sup>.

## TERAPIA-ALVO EM CÂNCER DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

À medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas e da resinalização celular<sup>2</sup>, novas drogas estão sendo testadas in vitro e in vivo e algumas já estão sendo avaliadas em ensaios clínicos<sup>56,59</sup>.

**Zactima:** o ZD6474-4 anilinoquinazolina, é um inibidor de pequena molécula disponível por via oral, testada em ensaios pré-clínicos<sup>3</sup>. É um agente anti-angiogênico que atua através da inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), inibindo também o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), TIE-2 e quinase RET<sup>3,60</sup>.

Nos carcinomas papilíferos da tireóide que apresentam a mutação RET/PTC demonstrou-se que o Zactima reduz a autonomia proliferativa das células com a mutação RET/PTC-3 (incluindo reversão morfológica) e impede o crescimento de células humanas que carregam a mutação RET/PTC1<sup>3</sup>.

Além disso, foi observado recentemente que o uso do ZD6474 levou a uma redução de 90% do número de células no carcinoma papilífero da tireóide<sup>3</sup>. Portanto, Zactima pode ser uma estratégia de tratamento importante para o carcinomas papilares com ativação oncogênica do RET<sup>3,60</sup>.

**Sorafenib:** o Bay 43-9006, é um inibidor multiquinase, especialmente da quinase RET e que foi testado em linhagens de células do carcinoma papilífero da tireóide<sup>60,61</sup>. Foi primeiro concebido como um inibidor de cinase RAF1<sup>62</sup>, inibindo in vitro tanto BRAF do tipo selvagem como a V600E-mutante<sup>63</sup>. Além disso, o BAY 43-9006 tem atividade significativa contra VEGFR2 e 3, PDGFRB, Flt-3, c-Kit e RET<sup>64</sup>.

Recentes trabalhos mostram que o Bay 43-9006 pode inibir o crescimento, proliferação e induzir apoptose em células KAT-5, uma linhagem de células derivadas do CPT contendo mutação BRAF<sup>65</sup>. Tem efeito benéfico sobre a progressão do tumor em pacientes com CDT, porém foi menos eficaz em pacientes com metástases ósseas<sup>66</sup>. Em ensaio de fase II em 30 pacientes com câncer de tireóide avançado, ocorreu uma remissão parcial em 7 (23%) e doença estável em 16 (53%) pacientes<sup>67</sup>. Recentemente, Salvatore et al.<sup>68</sup> investigaram o efeito de bloqueio químico BAF por Sorafenib em células de carcinoma pouco diferenciado da tireoide e do anaplásico e observou que reduziu a fosforilação de MEK1/2, p44/42 MAPK e p90RSK e a taxa de proliferação nestas células.

Um estudo randomizado placebo controlado de fase III de sorafenib como terapia de primeira linha para CDT metastático esta em andamento<sup>69</sup>.

BAY 43-9006 foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de carcinoma de células renais em estágio avançado e de carcinoma hepatocelular irresecável<sup>69</sup>, apesar da ausência de mutações BRAF neste subconjunto de tumores, encontrando-se ainda sob avaliação para tratamento do melanoma e câncer da tireóide, os dois tumores humanos que abrigam a maior porcentagem de mutações BRAF<sup>64</sup>. Apresenta excelente perfil de segurança em humanos<sup>70,71</sup>. Os principais efeitos colaterais do Bay 43-9006 são síndrome mão-pé, erupção cutânea, diarreia, fadiga e hipertensão<sup>69</sup>, além de estar associado com desenvolvimento de carcinomas escamosos de células cutâneas em até 5% dos pacientes tratados e uma frequência semelhante de ceratocantomas e outras lesões pré-malignas actínicas<sup>72</sup>. A dose terapêutica ótima observada em quatro ensaios clínicos de fase I foi de 400mg duas vezes por dia<sup>73</sup>.

Representa uma promissora terapia molecular para o carcinoma papilífero de tireóide avançado com mutação BRAF<sup>3,60</sup>.

**Ácido Retinóico (AR):** são metabólitos ativos da vitamina A que regulam o crescimento e diferenciação de muitos tipos celulares<sup>56,74,75</sup>.

A ação anti-neoplásica da vitamina A foi verificada pela primeira vez na década de 60 em ratos com carcinoma pulmonar experimental<sup>74</sup>. Estudos tem demonstrado que o AR e seus análogos sintéticos são capazes de induzir uma rediferenciação em algumas linhagens celulares de câncer da tireóide<sup>56,76,77</sup>, sugerido pelo aumento da expressão da proteína NIS e incremento na captação celular de <sup>131</sup>I, além de estimular a secreção de tireoglobulina (Tg), desidinases tireoidianas e fosfatase alcalina<sup>56</sup>. Em estudos clínicos, AR foi capaz de re-estimular a absorção de iodo em 20 a 50% dos casos<sup>78</sup>.

Os efeitos colaterais mais comuns são alteração de pele e mucosas, como ressecamento e prurido, e hipertrigliceridemia, e os com menos frequências são anorexia, cefaléia, pseudotumor cerebral, queda de cabelo, hemorragia, anemia e tosse, tendo a hepatotoxicidade como a mais temida, porém é infreqüente e reversível após interrupção da medicação<sup>74</sup>.

O primeiro estudo clínico com AR<sup>79</sup>, foram avaliados 11 pacientes com CDT sem capacidade de concentrar radioiodo e inoperáveis por extensa invasão local e/ou metástase à distância, sendo administrado a isotretinoína (1,5mg/kg/dia) por 5 semanas, um 1 paciente teve a medicação suspensa por elevação importante de



transaminases e em 4 houve resposta satisfatória, com aumento da captação de iodo.

Simon e cols.<sup>80</sup> analisou o efeito do AR em 50 pacientes com CDT, tratados com isotretinoína (1,5mg/kg/dia por 5 semanas) acompanhados por 6 a 30 meses e observou-se aumento da captação de iodo em 21 (42%), inalterada em 29 (58%) e diminuição em 1 paciente. A Tg sérica elevou-se em 30 (60%), permaneceu inalterada em 8 (18%) e reduziu em 12 (24%) e observada regressão tumoral em 6 (12%), aumento em 9 (18%) e estabilização em 22 (44%). Em alguns pacientes, apesar de não ser observado incremento da captação de iodo, o acompanhamento a longo prazo demonstrou redução tumoral.

**Inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2):** em estudos in vitro com a NS-398, observou-se inibição do crescimento tumoral e aumento da expressão da COX-2 e do RNAm do fator-A de crescimento vascular endotelial<sup>56</sup>. Tais achados sugerem que enzimas específicas da síntese de prostaglandinas estão elevadas no CPT e que inibidores da COX-2 podem promover apoptose e redução da angiogênese<sup>58</sup>. Vários ensaios clínicos, estão sendo realizados com celecoxib, isoladamente e com outros agentes terapêuticos<sup>59</sup>.

**Troglitazona:** esse fármaco é um potente agonista do PPAR-gama (proliferator-activated receptor-gamma), fator de transcrição que regula a diferenciação e crescimento celular e apresenta importância na carcinogênese tireoidiana, visto que a translocação cromossômica PAX8-PPAR é encontrada com frequência no carcinoma folicular da tireoide<sup>56</sup>. A troglitazona inibiu significativamente o crescimento celular por parada do ciclo celular e apoptose e aumentou os níveis de RNAm da NIS em TPC1 e FTC-133<sup>81</sup>.

**PLX 4032:** é uma pequena molécula disponível por via oral, que tem seletividade para quinase BRAF (V600E) e mutação selvagem<sup>82</sup>. A mutação RET / PTC, foi pouco inibida, enquanto que na mutação BRAF foi eficazmente inibida, porém não levou a morte da célula<sup>83</sup>. No estudo de fase I em pacientes com CPT, observou-se resposta parcial com regressão de metástase pulmonar e estabilização da doença a longo prazo e os eventos adversos mais comuns foram erupções cutâneas, fadiga, fotossensibilidade, prurido e náuseas, além carcinomas de células escamosas cutâneas em alguns casos<sup>69</sup>.

**XL 281:** é uma pequena molécula disponível por via oral, inibe tanto o tipo selvagem e BRAF-mutante, encontra-se em ensaio clínico de fase I<sup>84</sup>. foi observado

estabilização de doença após mais de um ano de terapia, e os efeitos colaterais mais frequentes foram a fadiga, e outras comuns como diarreia, náuseas e vômitos, além de serem descritos carcinomas de células cutâneas pré-malignas ou queratocantose<sup>69</sup>.

**Sunitinib:** (SU11248) é uma pequena molécula, disponível por via oral, que inibe receptores VEGF 3, RET, e RET / PTC subtipos 1 e 3<sup>85</sup>. É utilizada para tratamento de carcinoma renal metastático<sup>86</sup>. Os resultados preliminares de um ensaio clínico de fase II em pacientes com CDT progressiva, houve resposta parcial em 13% e estabilização da doença em 68% dos 31 pacientes com CDT<sup>87</sup>. Em um ensaio de fase III, com doses mais baixas e utilizado de forma contínua em pacientes com CDT, observou-se : 7% de resposta completa (com duração de pelo menos 9 meses), 25% de resposta parcial e 48% de doença estável<sup>88</sup>.

**Vandetanib:** ZD647, inibe os receptores VEGFs 2 e 3, RET e o receptor EGF<sup>89,90</sup>. Mostrou-se inibir eficazmente o RET/PTC3 em alguns CPT<sup>91</sup>. Crescimento de linhas celulares contendo RET/PTC1 ou RET/PTC3 também foram inibidas<sup>69</sup>. Observou-se uma queda de 50% dos níveis de calcitonina dos pacientes, devido ao bloqueio RET que pode levar a uma inibição da expressão do gene de calcitonina<sup>92</sup>. Um estudo randomizado, placebo controlado de fase II em pacientes com CDT está em andamento<sup>69</sup>.

**Axitinib:** AG-013736, é um inibidor de tirosina-quinase que bloqueia de forma efetiva os receptores de VEGF, mas não especialmente a quinase RET<sup>93</sup>. Cohen et al., observou que o uso de axitinibe (5mg/2x ao dia) obteve uma resposta satisfatória independente dos subtipos histológicos, com resposta parcial em 18 pacientes e estabilização da doença em 23 pacientes<sup>94</sup>.

**Pazopanib:** é um inibidor de VEGFR e PDGFR (receptores derivados de plaquetas)<sup>4</sup>. Apesar de ter pouca ação inibitória contra quinases oncogênicas RET, RET/PTC ou BRAF, acredita-se que suas ações devam ser principalmente antiangiogênicas no carcinoma da tireóide<sup>69</sup>. Foi testado em pacientes com CDT, com uma dose de 800mg/dia em ciclos de 4 semanas, com resposta parcial em 18 pacientes dos 39 que participaram do estudo<sup>95</sup>.

Recentemente, o SU11248, outro inibidor multiquinase, foi avaliado por quantificação da autofosforilação RET/PTC<sup>3</sup>. Observou-se que reduziu de forma eficaz a atividade quinase de RET/PTC, podendo representar outro tratamento potencial para tumores RET-positivos da tireóide<sup>96</sup>.

Os inibidores da tirosina-quinase CEP-701 apesar de ainda não terem sido testados, podem ser drogas benéficas no tratamento CPT com rearranjos NTRK1, pois bloqueiam o receptor NTRK1/NGF e limitam a capacidade invasiva das células do carcinoma próstata in vitro<sup>97</sup>.

## CONCLUSÃO

Nesta última década tem-se observado uma grande evolução no conhecimento e compreensão das bases biológicas e moleculares para o desenvolvimento do CDT, proporcionando uma nova visão terapêutica, com perspectivas de aumento da sobrevida para os pacientes com neoplasias mais agressivas, recorrências precoces e que não respondem ao tratamento convencional.

Com os avanços nas pesquisas, em um futuro próximo poderá ser possível realizar o reconhecimento de pacientes de baixo e alto risco, o que poderá repercutir em grande impacto na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
2. Maia Ana Luiza, Ward Laura S., Carvalho Gisah A., et al . Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* . 2007 July ; 51(5): 867-893.
3. Coelho Sabrina Mendes, Carvalho Denise Pires de, Vaisman Mário. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007 June; 51(4): 612-624.
4. Alessandro Antonelli, Poupak Fallahi, Silvia M. Ferrari, et al. New Targeted Therapies for Thyroid Cancer. *Current Genomics*, 2011, 12, 626-631.
5. E. Kapiteijn<sup>1</sup>, T. C. Schneider, H. Morreau, et al. Smit. New treatment modalities in advanced thyroid câncer. *Annals of Oncology*. 2011 February 23: 10–18.
6. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 457–90.
7. Medeiros-Neto Geraldo. Carcinoma papilífero da Tireóide: uma Hidra de sete cabeças?. *Arq Bras Endocrinol Metab*. São Paulo Junho 2003; 47(3): 203-204.

8. Maciel Rui M.B., Kimura Edna T., Cerutti Janete M.. Pathogenesis of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005 Oct; 49(5): 691-700.
9. Matsuo Sílvia E., Martins Luciane, Leoni Suzana G., et al . Marcadores biológicos de tumores tiroidianos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004 Feb; 48(1): 114-125.
10. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, et al. [Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:503-9.
11. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/)>, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006. ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
12. M. Schlumberger. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie* 68 (2007) 120–128
13. Fernandes JK, Day TA, Richardson MS, et al. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:47-57
14. Camargo Rosalinda, Corigliano Sandro, Friguglietti Celso, et al. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 Dec ; 53(9): 1167-1175.
15. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
16. Benedita Andrade Leal de Abreu, João Batista de Abreu, Bruna Macedo de Carvalho, et al. Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev Bras Clin Med.* São Paulo, 2011 set-out;9(5):365-8
17. Ward Laura S., Assumpção Lígia V.M.. Câncer diferenciado da tireoide: fatores prognósticos e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004 Fev.; 48(1): 126-136.
18. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4318-23.
19. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- 20- Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
- 21- Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063-75.
- 22- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-64.

- 23- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77.
- 24- Di Cristofaro, Marcy M, Vasko V, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol* 2006;37:824-30.
- 25- Takahashi M, Ritz J & Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, RET, by DNA rearrangement. *Cell* 1985 42 581–588. (doi:10.1016/0092-8674(85)90115-1)
- 26- Fusco A, Grieco M, Santoro M, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987 328 170–172.
- 27- Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, et al. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann NY Acad Sci* 2002;963:116-21.
- 28- Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics-role of *RET/PTC* and *BRAF* in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4264-6.
- 29- Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine-kinase signalling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(4-5):441-67.
- 30- Guerra A, Sapio MR, Marotta V, et al. Prevalence of RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid nodules and its clinical application. *Endocrine Journal* 2011; 58 31–38.
- 31- Sapio MR, Guerra A, Marotta V, et al. High growth rate of benign thyroid nodules bearing RET/PTC rearrangements. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96 E916–E919.
- 32- Ying C, Henderson, Thomas D, Shellenberger, Michelle D, Williams, et al. High Rate of BRAF and RET/PTC Dual Mutations Associated with Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009 January 15; 15(2): 485–491.
- 33- Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57:1690-4.
- 34- Jhiang SM, Cho JY, Furminger TL, et al. Thyroid carcinomas in RET/PTC transgenic mice. Recent results *Cancer Res* 1998;154:265-70.
- 35- Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, et al. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116-22.
- 36- Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochem Biophys Acta* 2003;1653:25-40.
- 37- Xu X, Quiros RM, Gattuso P, et al. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res*. 2003 Aug 1;63(15):4561-7.

- 38- Xing M. *BRAF* mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.
- 39- Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. *BRAF* mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
- 40- Cerutti Janete M.. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos são o futuro?. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 July; 51(5): 832-842.
- 41- Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. *PAX8-PPAR $\gamma$ 1* fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000;289:1357-60.
- 42- French C, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol* 2003;162: 1053-60.
- 43- Reddi HV, McIver B, Grebe SK, et al. The *PAX8/PPAR $\gamma$*  oncogene in thyroid tumorigenesis. *Endocrinol* 2007;148(3):932-5.
- 44- Castro P, Roque L, Magalhães J, et al. A subset of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma harbors the *PAX8-PPAR $\gamma$*  translocation. *Int J Surg Pathol* 2005;13:235-8.
- 45- Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-6.
- 46- Wyllie FS, Haughton MF, Blaydes JP, et al. Evasion of p53-mediated growth control occurs by three alternative mechanisms in transformed thyroid epithelial cells. *Oncogene* 1995;10:49-59.
- 47- Lima Marcus Aurelio de, Maito Filho Lauro César, Almeida Helton Carlos de, Santos Marlene Cabrine dos, et al. Caracterização molecular das variantes do carcinoma papilífero de tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003 Jun; 47(3): 237-242.
- 48- Rüter A, Dreifus J, Jones M, et al. Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1996;120:1046-50.
- 49- Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, et al. Pattern of radiation-induced *RET* and *NTRK1* rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000;6:1093-103.
- 50- Greco A, Mariani C, Miranda C, et al. Characterization of the *NTRK1* genomic region involved in chromosomal rearrangements generating *TRK* oncogenes. *Genomics* 1993;18:397-400.
- 51- Nascimento MCPA, Bisi H, Alves VAF, et al. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol* 2002;12(3):275-9.
- 52- Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:263-73.
- 53- Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al. Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357(9269):1644-50.

- 54- Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, et al. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999;17:3494-502.
- 55- Martins L, Matsuo SE, Ebuna KN, et al. Galectin messenger ribonuclei acid and protein are expressed in benign's thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4806-10.
- 56- Graf Hans. Carcinoma de tireóide pouco diferenciado: novas considerações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005 Oct; 49(5): 711-718.
- 57- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.
- 58- Kajita S, Ruebel KH, Casey MB, et al. Role of COX-2, thromboxane A2 synthase, and prostaglandin I2 synthase in papillary thyroid carcinoma growth. *Mod Pathol* 2005;18(2):221.
- 59- Braga-Basaria M, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1947-60.
- 60- Santoro Massimo, Fusco Alfredo. New drugs in thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007 July; 51(5): 857-861.
- 61- Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:326-34.
- 62- Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, et al. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:219-25.
- 63- .Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
- 64- Trovisco Vítor, Soares Paula, Preto Ana, et al. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations... *Arq Bras Endocrinol Metab* . 2007 July; 51(5): 643-653.
- 65- Kumar MS, Moore KE, Brose MS. Functional analysis of BRAF in a papillary thyroid cancer cell line. *Thyroid* 2004;14:712.
- 66- Hendrieke Hoftijzer, Karen A Heemstra, Hans Morreau, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* (2009) 161 923–93.
- 67- Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714-9.
- 68- Salvatore G, De Falco V, Salerno P, et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1623-9.
- 69- Steven I. Sherman. Targeted therapy of thyroid câncer. *Biochemical Pharmacology* 80 (2010) 592–601

- 70- Bollag G, Freeman S, Lyons JF, et al. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Op Invest Drugs* 2003;4:1436-41.
- 71- Lee JT, McCubrey JA. BAY-43-9006. Bayer/Onyx. *Curr Op Invest Drugs* 2003;4:757-63.
- 72- Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto V, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:20-3.
- 73- Strumberg D, Clark JW, Awada A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 2007;12:426-37.
- 74- Coelho Sabrina M., Corbo Rossana, Buescu Alexandru, et al. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado?. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 47(2): 190-197.
- 75- Marcus M, Coulton AM. Fat-soluble vitamins A, K, E. In: Hadman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Mc Graw Hill, 2000. pp. 1773-92.
- 76- Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2889-96.
- 77- Jeong H, Kim YR, Kim KN, et al. Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol* 2006;33:875-82.
- 78- Coelho SM, Corbo R, Buescu A, et al. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2004;27:334-9.
- 79- Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, et al. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104 (Suppl 4):13-5.
- 80- Simon D, Körber C, Reiners C, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med* 2002;29:775-82.
- 81- Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 2005;15(3):222-31.
- 82- Sala E, Mologni L, Truffa S, et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751-9.



- 83- Salerno P, De Falco V, Tamburrino A, et al. Cytostatic activity of adenosine triphosphate-competitive kinase inhibitors in BRAF mutant thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2009.
- 84- Schwartz GK, Robertson S, Shen A, et al. A phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:3513.
- 85- Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070–6.
- 86- C. Nozières, C. Damatte-Fauchery , F. Borson-Chazot. *Conséquences thyroïdiennes des traitements anticancéreux*. *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 198–202
- 87- Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26:6025.
- 88- Carr L, Goulart B, Martins R, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:6056.
- 89- Herbst RS, Heymach JV, O'Reilly MS, et al. Vandetanib (ZD6474): na orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert Opin Investigational Drugs* 2007;16:239–49.
- 90- Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645–55.
- 91- Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284–90.
- 92- Akeno-Stuart N, Croyle M, Knauf JA, et al. The RET kinase inhibitor NVP-AST487 blocks growth and calcitonin gene expression through distinct mechanisms in medullary thyroid cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:6956–64.
- 93- Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004;165:35–52.
- 94- Cohen, E.E.; Rosen, L.S.; Vokes, E.E.; et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 4708-4713.

95- Bible, K.C.; Suman, V.J.; Molina, J.R.; et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.*, 2010, 11, 962-972.

96- Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070-6.

97- Festuccia C, Muzi P, Gravina GL, et al. Tyrosine kinase inhibitor CEP-701 blocks the NTRK1/NGF receptor and limits the invasive capability of prostate cancer cells in vitro. *Int J Oncol* 2007;30:193-200.