

## PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS PARA O CARCINOMA TIREOIDIANO AVANÇADO

### PERSPECTIVES FOR NEW TREATMENTS IN ADVANCED THYROID CARCINOMA

Aluizio Rodrigues, ECBC-RJ<sup>1</sup>

#### INTRODUÇÃO

O carcinoma da tireóide é o câncer mais comum das glândulas endócrinas, excetuando o do ovário. Na sua variedade diferenciada o prognóstico da doença é muito favorável com sobrevida entre 70% e 95% dos casos operados. Cerca de 8% a 16%, contudo, apresentam recidivas. Em sua evolução, podem apresentar desdiferenciação em suas células, o que ocorre em torno de 1/3 dos casos, com conseqüente perda da expressão do gene Nis e do receptor do TSH<sup>1,2</sup>. Com isto, as suas células deixam de captar iodo, impossibilitando o tratamento com I<sup>3</sup> e, como não respondem ao estímulo do TSH, invalidam o tratamento hormonal supressivo com o T4<sup>3-6</sup>.

Na variedade medular, de maior agressividade, o único recurso terapêutico é a ressecção cirúrgica do tumor já que respondem mal a radioquimioterapia e não captam o I<sup>3</sup>. Com isto, o tratamento de recidivas e metástases irresssecáveis fica difícil.

O carcinoma anaplásico da tireóide é invariavelmente fatal com qualquer tipo de tratamento, uma vez que raramente pode ser totalmente ressecados durante a operação e a resposta à radioquimioterapia é apenas paliativa.

A busca de tratamentos alternativos para os carcinomas tireoidianos que não respondem aos recursos tradicionais como a cirurgia, o I<sup>3</sup> e a radioquimioterapia, vem sendo intensificada na última década com base em novos conhecimentos da biologia molecular destes tumores. O aumento da expressão de vários oncogenes, a ativação incontrolada de receptores tirosinoquinases e de suas vias de sinalização e a inibição da apoptose programada são hoje conhecidas na origem dos tumores, bem como na sua progressão, angiogênese e formação de metástases.

A intervenção nestas vias da tumorigênese é o alvo visado nas novas tentativas de tratamento, através do uso de drogas, genes, anticorpos ou pequenas moléculas, e que serão a seguir, analisadas.

Nesta revisão serão destacados tratamentos alternativos do câncer tireoidianos, todos eles com raras exceções, ainda em fase de pesquisa pré-clínica.

#### **Bloqueio de receptores tirosinoquinases e suas vias de sinalização.**

Os receptores tirosinoquinases são ativados por diferentes ligantes que, quando sofrem mutações ou desarranjos em suas moléculas, provocam aumento da expressão ou atividade incontrolada desses receptores, bem como inibição da morte celular programada e conseqüente formação dos tumores.

Tentativas de inibição de receptores anormalmente ativados constituem as metas dos novos recursos terapêuticos a serem utilizados no câncer em geral e no da tireóide em particular.

As quinazolininas são drogas que se enquadram entre os mais promissores inibidores de diferentes receptores tirosinoquinases (ou de suas vias de comunicação) como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR), o do receptor Ret cinase, o do fator de crescimento tumoral a (TGFRa), o do fator de crescimento do hepatócito (HGFR), entre outros.

**INIBIDORES DO RECEPTOR DO VEGF** - A formação de novos vasos sanguíneos é fundamental no desenvolvimento dos tumores. Diversos fatores estão envolvidos nesta angiogênese dos quais o principal é o VEGF. A expressão deste fator está elevada em vários tumores da tireóide e em suas metástases. A angiogênese é fundamental para o crescimento do tumor, invasão e formação de metástases. O VEGF codifica dois tipos de receptores: o VEGF-1 (ou Flit-1) e o VEGF-2 (ou KDF).

**ZD6474** - É o inibidor do KDF mais estudado nos tumores tireoidianos. Trata-se de uma anilonaquinazolinina de pequenas moléculas que é eletiva para o receptor KDF do domínio das tirosinoquinases. A droga tem sido empregada em fase I e II de pesquisa, em pacientes com diversos tipos de cânceres, com sucesso.

Carlomagno<sup>7</sup> em estudos feitos em cultura de células e em tumores enxertados em ratos, mostraram que o ZD6474 inibe a fosforilação do oncogene RET/PTC no câncer papilífero impedindo o crescimento do tumor e, inibindo o KDF, bloqueia os Ret-oncoproteínas. Reúne, assim, os características essenciais para o tratamento do carcinoma medular das síndromes MEN 2A e 2B e do carcinoma papilífero com expressão do gene RET/PTC<sup>1,8</sup>. Além da baixa toxicidade demonstrada, a droga pode ser administrada por via oral<sup>7,8</sup>.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFRJ – Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Rio de Janeiro- RJ

Recebido em 10-01-2006

Aceito para publicação em 10-02-2006

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

**Gene sFlit-1** - Os receptores VEGF 1 (Flit-1) e 2 (KDF) pertencem a uma família de receptores tirosinoquinase (RTK) com sete domínios de ligação extracelular, um domínio na região transmembrana (TM) e um na região intracelular. Vários fatores anti-VEGFR têm sido estudados, entre eles os chamados receptores solúveis do VEGFR (VEGF-SRs) que são moléculas com domínio extracelular de ligação do VEGFR, mas desprovidos dos domínios TM e intracelular. Kendall<sup>8</sup> identificaram um cDNA derivado de células endoteliais que codifica uma forma recombinante humana do VEGF - Flit-1 que denominam sFlit-1, o qual mostrou captar o VEGF com grande afinidade, sequestrando-o. Com isto impede a ligação do gene ao seu receptor, silenciando sua atividade mitogênica nas células endoteliais, como foi encontrada em estudos com cultura de células. O receptor Flit-1 produz, assim, dois produtos distintos: uma forma membranosa que promove atividade mitogênica e outra solúvel, que inibe esta mesma atividade<sup>8</sup>.

Ye<sup>9</sup> organizaram um grupo de células embrionárias que expressavam permanentemente o gene sFlit-1 e injetou-as em tumor folicular da tireóide enxertado em ratos e constataram inibição do crescimento do tumor e supressão da vascularização intratumoral. Diversos outros trabalhos, também em animais de experimentação, mostraram resultados semelhantes com a inoculação da sFlit-1, tanto no tumor transplantado como em áreas próximas.

O sFlit-1 é gerado endogenamente nas células endoteliais humanas. A versão recombinante deste gene natural mostrou-se capaz de inibir a angiogênese e o crescimento de células do tumor folicular da tireóide<sup>9</sup>.

A associação desta terapêutica com a radioquimioterapia parece melhorar os resultados<sup>10</sup>.

**STI571 (glivec)** - O glivec é um derivado da fenilaminopirimidina e provoca inibição seletiva das proteínas tirosinoquinase como a do ABL, do c-kit e do PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) provocando inibição da proliferação e induzindo a apoptose, nos tumores que expressam aqueles receptores<sup>11</sup>. A droga tem sido usada com sucesso em pacientes com leucemia mielóide crônica e em portadores do tumor GIST (tumores estromais gastrointestinais), com efeitos colaterais mínimos. Cohen<sup>11</sup>, em estudos *in vitro*, mostraram que o STI571 inibe a atividade do RET tirosinoquinase e a proliferação celular no carcinoma medular da tireóide e, baseados na eficácia do medicamento em outros tumores malignos no homem com discreta toxicidade, considera a droga como uma esperança no tratamento do carcinoma medular recidivado ou metastático.

Podtcheko<sup>12</sup> em seus estudos, concluíram que no câncer anaplásico da tireóide além da mutação do p53, há também aumento da expressão do gene Abl (regulador do ciclo celular) e que o p53 é o responsável por este aumento. A droga STI571, ao inibir o cAbl, provocaria parada deste ciclo em fase G2/M ou S, o que reduziria a proliferação no carcinoma anaplásico.

**AEE788** - É um inibidor tirosinoquinase de dupla ação, agindo tanto nos receptores do VEGF como no do EGF, provocando desfosforilação destes receptores. Younces<sup>13</sup> usando esta droga em culturas de células de carcinoma

folicular, conseguiram inibir o crescimento destas células e provocar apoptose.

A ação demonstrada pelas drogas STI571 e AEE788 é animadora quanto a um possível tratamento do câncer tireoideano avançado em futuro próximo.

**Uso de Ret mutantes** - Mutações do RET proto-oncogene são freqüentemente encontradas no carcinoma medular da tireóide conferindo ganho de função ao gene na ativação dos receptores tirosinoquinase com as respectivas sinalizações proliferativas para a formação do tumor. Mutações do RET são também encontradas na Doença de Hirschsprung (HSCR), mas ao contrário do que ocorre no carcinoma medular, as mutações do RET na HSCR provocam perda de função do genes com redução dos sinais do receptor específico. Várias mutações do RET associadas à HSCR localizam-se na região extracelular e impedem o transporte do RET à membrana celular. Estudos têm mostrado que uma destas mutações chamada S321 exerce um efeito dominante negativo sobre o RET associado à MEN-2, provocando queda na sinalização oriunda do receptor deste RET.

Drosten<sup>14</sup> utilizando um adenovirus expressando um mutante do RET, de efeito dominante negativo (RET<sup>S1</sup> HSCR32) sob o controle de um promotor seletivo da calcitonina avaliaram seu efeito em cultura de células foliculares. Com microscopia imunofluorescente, verificaram seqüestro do RET-oncogene endógeno no retículo endoplasmático e ausência de expressão do gene na superfície da célula. Confirmaram *in vitro* inibição do crescimento das células do carcinoma medular. Além deste efeito inibitório da proliferação celular, os autores também encontraram elevado índice de células mortas e concluíram que o RET mutante RET<sup>S1</sup> HSCR32 inibe a transdução dos sinais do receptor oncogênico tanto para proliferação como para a antiapoptose.

#### Ativadores da via de sinalização ras-raf

O gene RET é expressado nas células da crista neural primitiva, aí incluídas as que vão originar as células C da tireóide. Na tireóide do adulto esta expressão se restringe às células C em fase pré-terminal de diferenciação, encontrando-se reprimida nas demais.

A via de sinalização Ras-Raf tem papel importante na regulação da transição da célula C, de sua fase pré-terminal para a fase terminal sendo responsável pela silenciamento do gene RET na fase terminal<sup>15</sup>.

Mutações do RET estimulam excessivamente o gene receptor específico, levando à proliferação à hiperplasia e à desdiferenciação celulares originando o carcinoma medular.

A agressividade deste tumor tem relação com o seu grau de diferenciação, sendo tanto mais agressivo quando maior a desdiferenciação. A ativação da via de sinalização Ras-Raf tende a reduzir esta desdiferenciação<sup>16</sup>. Carson<sup>15</sup> utilizando uma forma ativa do Raf-1 avaliaram a resposta das células do câncer medular humano encontrando aumento da diferenciação e queda na expressão do RET oncogene nestas células. Concluem que a ativação da via Ras-raf-1 provoca silenciamento do RET nas células tumorais e constitui um fator relevante para futuras terapias do carcinoma medular<sup>15,17,18</sup>.

### Inibidores do receptor do egf (egfr)

**ANTICORPOS ANTI-EGFR** - Os anticorpos anti-EGFR são dirigidos exclusivamente para o domínio extracelular do EGFR provocando a interiorização do receptor e reduzindo a sua atividade. Hölting<sup>19</sup> usando o anticorpo monoclonal Mab 528 e o bloqueador tirosinoquinase genistein verificaram total inibição do efeito estimulante do EGF e do TGF- $\alpha$  (fator de crescimento transformador  $\alpha$ ) nas células do carcinoma folicular de tireóide com ambas as substâncias reduzindo o crescimento e o poder de invasão do tumor. O anticorpo MAB 528, e também o MAB 225, já estão sendo avaliados em estudos pré-clínicos e clínicos em cânceres de diversos órgãos, mas na tireóide a avaliação ainda se limita à estudos em cultura de células<sup>1,20</sup>, cujos resultados já estimulam o início da pesquisa clínica.

A associação de anticorpos monoclonais anti-EGFR com quimioterapia tem mostrado bons resultados em diversos cânceres humanos.

**INIBIDORES DE PEQUENAS MOLÉCULAS** - Entre estes inibidores o mais pesquisado é o ZD1839 (Iressa). Eles interferem na capacidade de ligação do ATP ao domínio intracelular do receptor tirosinoquinase<sup>20</sup>.

O Iressa é uma anilinoquinazolina sintética de baixo peso molecular que inibe a autofosforilação do EGFR, mas com atividade mínima sobre outras tirosinoquinases<sup>20</sup>.

Estudos pré-clínicos têm mostrado o valor da droga na regressão de diversos tumores sólidos; na tireóide, nenhuma pesquisa foi ainda realizada, mas há um estudo em andamento, em fase I, em que crianças com carcinoma tireoidiano avançado estão sendo tratadas com o Iressa<sup>1</sup>.

**GEFITINIBE** - Recentemente, tentativas terapêuticas visando o bloqueio do EGFR em tumores altamente malignos vêm sendo pesquisadas. Nobuhara<sup>21</sup> verificaram a elevada expressão deste receptor em carcinomas anaplásicos da tireóide. Em ratos enxertados com este tumor, a administração oral de gefitinibe inibiu o crescimento do tumor, mas, segundo os próprios autores, estes resultados necessitam maiores investigações.

### Anti-angiogênicos

**Combrestatina A-4 fosfato (CA4P)** - O alvo principal do medicamento é a vascularização do tumor. Estudos em animais revelaram que o CA4P induz imediata e seletiva supressão da vascularização do tumor através de apoptose das células endoteliais e necrose hemorrágica. Diferenças biológicas entre vasos normais e tumorais explicam a lesão preferencial da droga nestes últimos e desta forma ela é ativa nos vasos tumorais e desprovida dos efeitos colaterais citotóxicos tradicionais<sup>22</sup>.

Dowlati<sup>22</sup> usaram o CA4P em 25 pacientes com tumores avançados que não responderam a outros tratamentos. Destes 25, cinco eram tumores tireoidianos (três anaplásicos e dois medulares). Em um dos anaplásicos houve desaparecimento completo do tumor e de suas metástases e um dos medulares ficou estável nos 12 meses seguintes ao tratamento. Mas avaliação mais cuidadosa da toxicidade do produto ainda não foi concluída<sup>1,22</sup>.

### Receptores nucleares (PAX8, PPAR $\gamma$ . FUSÃO PAX8/PPAR $\gamma$ )

PAX8 é um fator regulador da diferenciação, crescimento e função das células tireoidianas. O PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ) é um fator de transcrição nuclear dependente de ligantes para a sua ativação e altamente expresso nas células gordurosas; pertence à superfamília de receptores nucleares hormonais. Quando ativados por seus ligantes provoca inibição da proliferação celular e controla o ciclo celular. A apoptose provocada pelo PPAR $\gamma$  pode ser devida ao aumento de expressão dos genes p27<sup>27</sup> ou c-myc<sup>3</sup>. No câncer, reduz o crescimento do tumor, induz à diferenciação e à apoptose. A prostaglandina Y2 e derivados de ácidos graxos são ligantes naturais do PPAR $\gamma$  mas ligantes sintéticos como as tiazolidinediona também agem como agonistas do gene.

O PAX8 tem efeito negativo dominante na atividade do PPAR $\gamma$ , freando a sua ação inibitória da proliferação celular.

Rearranjos moleculares levam à fusão do PAX8 com o PPAR $\gamma$ , provocando supressão de atividade desta última. A fusão PAX8/PPAR $\gamma$  é encontrada entre 10% a 63% nos carcinomas foliculares da tireóide e não são vistas no carcinoma papilífero, em lesões hiperplásicas e em células normais da glândula<sup>23</sup>; nos adenomas, sua presença é questionável, mas admitida por alguns autores<sup>24,25,26</sup>.

Ligantes do PPAR $\gamma$ , como a triglitazona, estimulam a ação inibitória do receptor sobre a proliferação celular e a apoptose no carcinoma folicular da tireóide e, segundo alguns autores, também no carcinoma anaplásico<sup>3,27</sup>. A triglitazona, uma droga antidiabética, pode ser uma terapêutica inovadora nestes tumores, até agora pesquisada apenas em fase pré-clínica, mas já usada com sucesso em pacientes com outros tipos de tumores como liposarcomas e câncer da próstata<sup>27</sup>.

### Inibição de fatores de transcrição

O carcinoma medular da tireóide origina-se nas células C tireoidianas e é herdado como fator autossômico dominante em 20% dos portadores deste tumor. A formação do carcinoma medular passa por diversas etapas, desde a hiperplasia das células C até o tumor manifesto. Na fase diferenciada o crescimento é lento e são mantidas características da célula C, como presença de grânulos secretores e elevada expressão de calcitonina.

A família de fatores de transcrição com altos níveis de conservação do HLH (helix-loop-helix), como ocorre com o fator hASH1 (human achaete-scute homolog-1), são reguladores importantes do crescimento e diferenciação celulares, a nível transcripcional<sup>28</sup>. O hACH1 tem papel relevante no desenvolvimento de componentes do sistema nervoso central e periférico e é fundamental na evolução das células C. Ela não é encontrada nos tecidos adultos mas está fortemente expressada nos tumores neuroendócrinos, como no carcinoma medular da tireóide, onde desempenha papel relevante no crescimento e na caracterização do tipo do tumor<sup>29</sup>.

É reconhecido que a via de sinalização Ras/Raf-1 regula o crescimento e o genotipo do carcinoma medular. Em seus estudos, Sippel<sup>30</sup> concluíram que a ativação do Raf-1 leva à supressão do hACH1 e a redução da produção hormonal

do carcinoma medular o que torna o hACH1 um alvo importante no combate ao tumor.

A ativação da via Ras-raf silencia o hACH1, promovendo a diferenciação das células que tendem a se assemelham à célula C normal<sup>29,31</sup>.

Outro fator com conservação do HLH que interfere no crescimento e capacidade invasiva tumoral é a proteína Id-1 (inibidor da ligação do DNA e diferenciação celular). O gene Id-1 é mediador importante na biologia da célula tumoral, regulando o seu crescimento e diferenciação bem como a angiogênese, tendo assim importância na regulação dos limites de tumorigênese. A falta na molécula do Id-1, do domínio básico para ligar-se ao DNA, leva o Id-1 à união com outras proteínas HLH impedindo que estas possam ligar-se ao DNA e promover a transcrição dos genes. O Id-1 age, pois, como um inibidor negativo das proteínas HCH<sup>28,32</sup>. Ele antagoniza a ativação, provocada pelo bHLH, dos inibidores do ciclo celular como o p21 e o p53. Contudo, um contraste com a ativação do crescimento celular, o Id-1 promove a inibição da diferenciação celular, *in vitro* e *in vivo*<sup>33</sup>.

O Id-1 não é expressado na célula tireoidiana normal mas está elevada em tumores benignos e malignos da glândula especialmente no carcinoma anaplásico<sup>33</sup>.

Estudos pré-clínicos já realizados comprovam que o Id-1 é estimulante do crescimento de todas as células malignas da tireóide e ainda, reduz a diferenciação em alguns deles. As pesquisas apontam para agentes inibidores do Id-1, no futuro, para tratamento de carcinomas tireoidianos avançados<sup>33</sup>.

### Drogas que promovem apoptose

O fator de necrose tumoral (TNF) é um membro da família de citocinas que codificam receptores do conjunto TNFRs. Ligantes que interagem com estes receptores enviam sinais com diferentes funções entre elas a morte celular programada ou apoptose.

O TRAIL é um destes ligantes, muito relacionado ao TNF, e provoca apoptose em diversas células tumorais. Foram identificadas quatro receptores homólogos humanos do TRAIL mas apenas dois deles, o R-1 e o R-2 promovem apoptose.

Cerca de 2/3 das células tratadas *in vitro* com o TRAIL sofreram apoptose, mas possíveis efeitos tóxicos para outras células *in vivo* não foram ainda totalmente afastadas. Walczak<sup>34</sup> desenvolveram um TRAIL recombinante humano (LZ-hu-TRAIL) que se mostrou destituído de toxicidade quando usado sistemicamente: empregando o LZ-hu-TRAIL em ratos enxertados com células tumorais, conseguiram regressão substancial do tumor sem efeitos tóxicos colaterais. Resultados semelhantes foram obtidos por Ashkenazi<sup>35</sup> usando um recombinante solúvel do TRAIL (Apo21) em macacos enxertados com tumor tireoidiano.

O TRAIL é capaz de induzir a apoptose nas células tireoidianas malignas somente na presença de uma proteína inibidora de síntese, a cicloheximida (CHX), que impede síntese de proteínas lábeis capazes de inibir a apoptose e que existem nas células tireoidianas<sup>36</sup>.

Os receptores do TRAIL, assim como outros codificados por citocinas indutores de apoptose, ao receberem

seus ligantes enviam sinais ativadores a proteínas denominadas caspases, que levam à apoptose. Vários outros estudos confirmaram o TRAIL como fator mais efetivo na produção de apoptose de células tumorais tireoidianas e como não mostrou toxicidade para células normais firma-se como possível forma de tratamento destes tumores<sup>34,35,37</sup> mas até o momento ainda em fase pré-clínica de pesquisa.

### Gene suicida

Uma das modalidades de terapia genética em estudos para o carcinoma tireoidiano é a chamada terapia do gene suicida. Consiste em induzir sensibilidade às células malignas para determinados medicamentos que lhe são tóxicos, através de modificações genéticas nelas promovidas. Essas modificações são obtidas pela introdução do enzima viral timidinaquinase do herpes simplex (SHU-TK) mediado pelo adenovírus e dirigida por um promotor específico da célula maligna como é o HTERT, (human telomerase reverse transcriptase) uma sub-unidade da telomerase.

A telomerase é uma enzima importante na imortalidade celular através da replicação dos telômeros (parte terminal dos cromossomas) e compõe-se de duas sub-unidades: a sub-unidade depositária do RNA (hTR) e a sub-unidade catalítica (hTERT) que é uma transcriptase reversa. A primeira promove adição de desoxinucleotídeos nos terminais dos cromossomas e a segunda é responsável pela ativação da telomerase<sup>38</sup>. A cada divisão celular os telômeros se encurtam e quando atingem nível crítico impede o crescimento celular provocando sua senescência e morte. A atividade do telomerase recompõe esses telômeros, mantendo o ciclo celular<sup>39,40</sup>.

A atividade de telomerase está muito elevada nos tumores malignos e é a responsável pela imortalidade celular neoplásica. Como a expressão do hTERT está especificamente elevada na célula maligna, e pelo tropismo que mantém por estas células ele é o promotor mais empregado para conduzir o adenovírus empregado com a timidinaquinase (TK) para o tumor maligno, e desta forma poupar as células normais de receberem TK<sup>42</sup>.

As células malignas contaminadas pela TK tornam-se suicidas porque passam a apresentar avidez por medicamentos que lhes são tóxicos como o genciclavir (GCV)<sup>5,38</sup>, o bax<sup>43</sup>, o caspase-6<sup>41</sup> entre outros, que são utilizados para a autodestruição destas células.

Majumdar<sup>42</sup> valendo-se da técnica adenovírus/hTERT/TK em ratos inoculados com células de câncer tireoidiano diferenciados e anaplásicos, comprovaram destruição destas células sem causar nenhum dano a células normais do fígado, rins e baço destes animais.

O gem suicida HSK-TK tem se mostrado eficaz na destruição de células dos carcinomas diferenciado, medular e anaplásico da tireóide<sup>2,5,44</sup>. Embora ainda não tenha sido usado em pacientes, abre caminho para tentativa de novo tratamento para estes tumores.

### INIBIDORES DO HTERT

Com raras exceções (células germinativas, tecidos linfóides e epiderme), as células somáticas normais não mostram atividade da telomerase que se acha reprimida, mas nas

células tumorais esta atividade está aumentada e é crucial no crescimento continuado destas células. A inibição da atividade da telomerase ocorre com a inibição do componente hTERT. Recursos que promovem esta inibição têm sido empregados no tratamento de vários cânceres no homem<sup>40,45</sup>.

Melane<sup>46</sup> usando o nucleotídeo AZT um inibidor do hTERT, conseguiram reduzir a atividade da telomerase e o comprimento dos telômeros em células do carcinoma mamário. Teng<sup>45</sup> construíram um clone “antisense” do hTERT que se mostrou eficaz na inibição do hTERT em células tireoidianas malignas, tanto *in vitro* com *in vivo*.

Aspectos negativos desta terapêutica são a lentidão na obtenção de resultados e também possíveis complicações decorrentes da redução da atividade da telomerase em células benignas que expressam normalmente esta atividade como as já citadas (células germinativa, hematopoiéticas, entre outras) hoje ainda não suficientemente avaliadas.

### Recursos que visam a diferenciação celular e restauram a captação do $I^{131}$

O gene Nis (sodium-iodide symporter) localizado na membrana das células foliculares da tireóide é o responsável pela captação do iodo nestas células. No carcinoma diferenciado que sofre desdiferenciação celular, a expressão dos Nis está reduzida, o que ocorre em cerca de 25% destes tumores e em 50% de suas recidivas<sup>47</sup> inviabilizando o tratamento com  $I^{131}$ . Estudos visando restabelecer a expressão do Nis e aumentar a captação do  $I^3$  vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos.

**INIBIDORES DA DESACETILAÇÃO DA HISTONA** - Histonas são pequenas proteínas com carga positiva que compõem a estrutura proteica dos cromossomos e que ligadas ao DNA, de carga negativa, forma um complexo proteína-DNA. A desacetilação da histona é necessária para a transcrição do DNA em RDA. O uso de inibidores desta desacetilação provocam rediferenciação dos tumores<sup>47</sup> e parada do ciclo celular<sup>1</sup> com elevação da expressão do Nis e aumento da captação do  $I^3$  em células do carcinoma folicular *in vitro*<sup>48</sup>.

Zarnegar<sup>47</sup> usaram a trichostatina A como inibidor da desacetilação da histona em cultura de células do carcinoma diferenciado da tireóide e encontraram grande aumento da expressão do Nis e inibição do crescimento celular, esta última resultante do aumento da expressão do p21 que regula a progressão do ciclo celular. Os autores concluem que, embora a trichostatina-A não tenha sido usada ainda no homem, estudos em animais não demonstraram nenhuma toxicidade importante e portanto poderá vir a ser empregada para aumentar a captação do  $I^3$  em pacientes com câncer tireoidiano. O efeito antitumoral dos inibidores da desacetilação da histona tem sido demonstrado por vários autores, inclusive nos carcinomas medulares e anaplásico<sup>49</sup>.

**ÁCIDOS RETINÓICOS** - São metabólitos biologicamente ativos da vitamina A que promovem diferenciação e proliferação em vários tipos de células. Codificam receptores nucleares específicos: o RARs e o RXRs. Com a desdiferenciação do tumor reduz-se a expressão dos receptores do TSH e do Nis. O ácido retinóico é capaz de corrigir a expressão destes genes estimulando a enzima 5-DI (I5'-deiodinase) envolvida

no metabolismo dos hormônios tireoidianos e que está reduzida nas células tumorais desdiferenciadas. Nas células do carcinoma folicular a droga promove a rediferenciação, inibe o crescimento e induz à captação do  $I^{3,6}$ .

Simon<sup>50</sup> usando ácido retinóico em 20 pacientes com carcinoma tireoidiano avançado, conseguiram elevar a captação do  $I^3$  e reduzir o volume do tumor em 65% dos casos com efeitos colaterais mínimos. Outros autores, contudo, são mais sépticos com relação à eficácia e aos riscos do medicamento, especialmente o possível dano hepático<sup>6,51</sup>.

**FENILACETATO** - É um ácido graxo aromático natural da fenilalanina e que tem mostrado efeito antiproliferativo e de diferenciação celular em diversos tumores malignos sólidos e hematológicos, em concentração não tóxica ao organismo<sup>1,4,51</sup>. No carcinoma tireoidiano o fenilacetato inibe o crescimento celular provocando parada do ciclo celular na fase Go, inibe a secreção do VEGF e eleva a captação do  $I^3$ , pela rediferenciação do tumor<sup>1,4</sup>.

Eigelbert<sup>51</sup> conseguiram elevar o efeito antiproliferativo da droga, associando-a aos ácidos retinóicos e mostraram a eficácia desta associação no carcinoma tireoidiano avançado, mas recomendam estudos mais aprofundados com esta associação. Investigações clínicas em fase um estão sendo desenvolvidas<sup>1</sup>.

O fenilacetato, os ácidos retinóicos e a tricostatina A constituem real esperança de possibilidade do uso efetivo do  $I^3$  em tumores e metástases não captantes da tireóide.

**TRANSFERÊNCIA DO GENE NIS** - Recentemente, Cengic<sup>52</sup> investigaram a possibilidade de empregar o tratamento com  $I^3$  nos carcinomas medulares valendo-se da transferência de gene humano Nis para as células neoplásicas, usando a calcitonina como promotor. O estudo, realizado *in vitro*, confirmou expressão do Nis nas células neoplásicas em que foi inoculado o gene e 84% destas células foram destruídas com o uso do  $I^3$ . Estes resultados abrem a possibilidade do tratamento com o radioiodo no carcinoma medular avançado.

**AGENTES DESMETILANTES DO DNA** - Nos carcinomas que sofreram desdiferenciação e perderam a capacidade de captar o iodo e de expressarem os receptores do TSH e do NIS, nenhuma mutação em genes foi encontrada que explicasse o fenômeno. Os autores passaram a pesquisar alterações moleculares nestes genes que pudessem ser responsáveis pela silenciação dos mesmos nas células tumorais.

Foi encontrado uma hipermetilação em regiões críticas do DNA responsáveis pelos promotores do Nis e do TSH. A metilação é um mecanismo de regulação da expressão dos genes na célula normal. A hipermetilação do DNA nas regiões promotoras do TSHR e do Nis constitui uma manifestação patológica que ocorre no câncer tireoidiano, silenciando aqueles genes e não existe nos tumores benignos da glândula<sup>53,54</sup>.

Estes conhecimentos levaram à pesquisa de drogas capazes de promover a desmetilação do DNA e restabelecer a capacidade da célula maligna de captar o iodo. Xinget<sup>53</sup> conseguiram este objetivo usando o agente desmetilante do TSHR, a procainamida, uma droga comumente usada como antiarrítmica cardíaca. O mesmo resultado foi obtido por Gopalakrishnan<sup>54</sup> com a droga 5-azacytidina. Ambos conseguiram restabelecer a captação do  $I^3$  nas células neoplásicas

estudadas, o que parece conferir às drogas desmetilantes em futuro promissor no tratamento de tumores tireoidianos não captantes.

### **Drogas tóxicas para células pouco diferenciadas do carcinoma tireoidiano**

O péssimo prognóstico dos carcinomas anaplásicos da tireóide, que leva ao óbito praticamente todos os pacientes num prazo médio de oito meses qualquer que sejam os tratamentos atualmente empregados, motiva os pesquisadores para a descoberta de novas formas de terapias<sup>55</sup>.

A gemcitabina é um novo análogo nucleotídeo fluorinado capaz de manter alta e prolongada concentração intracelular, nos tumores anaplásicos e, devido à sua toxicidade, provocar a destruição das células indiferenciadas. A droga, já aprovada pelo FDA dos EEUU para tratamento do câncer da próstata não mostrou efeitos tóxicos sistêmicos nos pacientes com vários tipos de tumores agressivos em que foi utilizada.

Ringel<sup>55</sup> mostraram a alta toxicidade da gemcitabina em células anaplásicas do carcinoma tireoidiano, em estudos “*in vitro*”.

### **Resumo e conclusões**

O alvo perseguido nos tratamentos alternativos do câncer tireoidiano se concentra no bloqueio das vias de sinalização que favorecem o crescimento do tumor, na destruição específica das células malignas sem afetar às células normais e nas modificações genéticas corretivas visando a inibição da expressão de genes normais ou na reexpressão de genes silenciados.

O bloqueio dos receptores tirosinoquinases como o do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), o do crescimento epidérmico (EGFR) e o do oncogene RET têm merecido especial atenção dos pesquisadores.

Entre os bloqueadores do VEGFR está a droga ZD6474 que tem mostrado inibição importante “*in vitro*” das células do carcinoma papilífero com mutação do gene RET/PTC e também nas do carcinoma medular com mutações do RET. Mas em tumores malignos de outros órgãos as pesquisas usando o ZD6474 já se encontram em fases 1 e 2, com sucesso e baixa toxicidade.

Também o sFlit-1, um inibidor tirosinoquinase, tem se mostrado eficaz na supressão da angiogênese nos tumores foliculares tireoidianos. A inibição da angiogênese conseguida pelos bloqueadores do VEGFR pode ser obtida também por outras vias como por drogas que agem diretamente nas células endoteliais provocando apoptose, entre elas o combrestatin A4 (CA4P). A droga já é empregada em pacientes com câncer anaplásico e medular da tireóide e os resultados são animadores, mas ainda em número pequeno de casos para conclusões definitivas.

Entre os bloqueadores do RET-cinase, o STI571 (glivec) já é usado com sucesso no tratamento da leucemia mielóide e do tumor gastro intestinal GIST. Na tireóide tem sido empregado no carcinoma anaplásico conseguindo inibir o seu crescimento.

Uma mutação do gene RET que ocorre na doença de Hirschsprung, com efeito dominante negativo sobre RET

oncogene do carcinoma medular, já é empregada com êxito, na inibição do crescimento das células deste tumor, em estudos “*in vitro*”.

Ainda com relação ao carcinoma medular foi constatado que a ativação da via de sinalização Ras-Raf induz diferenciação celular, silenciando o gene RET e fazendo as células tumorais reverterem às características originais da célula C. A droga IF116 tem se mostrado eficaz na ativação da Ras-Raf.

Entre os inibidores do EGFR, os estudos se concentram nos anticorpos anti-EGFR como o Mab528, no inibidor tirosinoquinase genisteim e nos bloqueadores de pequenas moléculas como o ZD1839 (Iressa), todos em pesquisas pré-clínicas no câncer da tireóide. O Iressa, já em pesquisas clínicas, tem conseguido regressão de vários tumores malignos de outros órgãos.

Recentemente, a droga gefitinibe, também um inibidor do EGFR mostrou redução de tumor anaplásico da tireóide enxertado em ratos.

Outro recurso pesquisado no tratamento alternativo do câncer tireoidiano baseia-se na ativação de receptores nucleares, como o PPAXg, que, quando ativados, inibem a proliferação celular e estimulam a apoptose nos tumores. A troglitamina, é um ativador do PPAXg em células do carcinoma folicular e, segundo alguns autores, também do carcinoma anaplásico.

Fatores que inibem a transcrição de genes, têm sido estudados, ainda em fase pré-clínicas no câncer da tireóide. Entre estes fatores de transcrição estão o hACH-1 e o Id-1 cuja inibição de tumores tireoidianos em que se encontram elevados, como no anaplásico, vem sendo valorizada como provável forma de tratamento.

Entre as drogas que codificam os receptores do fator de necrose tumoral (TNF-Rs) o TRAIL provoca apoptose das células tumorais e estudos com a droga usada sistemicamente, em ratos enxertados com tumor tireoidiano mostrou apoptose das células neoplásicas, poupando as células normais.

Da mesma forma, substâncias como a gemcitabine que quando administradas em animais de experimentação mostram concentração em níveis elevados e por tempo prolongado nas células tireoidianas malignas pouco diferenciadas e anaplásicas, levando à destruição destas células sem lesar as células normais.

A atividade da telomerase está sempre muito elevada nas células tumorais e é responsável pela imortalidade destas células, principalmente através da sua sub-unidade hTERT. A inibição desta sub-unidade tem sido conseguida com a droga AZT no carcinoma mamário e, com o clone “antisense” do hTERT, ainda em estudos pré-clínicos, no carcinoma tireoidiano, com bons resultados.

Alterações moleculares na célula maligna tireoidiana podem provocar desdiferenciação do tumor e com isto a perda da capacidade de captar o iodo. Uma dessas alterações moleculares encontradas foi a desacetilação da histona, que é uma pequena proteína e compõe a estrutura protéica dos cromossomos. A inibição desta desacetilação da histona através da droga Tricostatina A mostrou elevação da expressão do Nis com aumento da captação do iodo e rediferenciação celular no carcinoma folicular tireoidiano “*in vivo*”, sem efei-

tos colaterais importantes.

Outra alteração molecular, a hipermetilação do DNA, provoca silenciamento dos receptores do Nis e do TSH, e foi encontrado nos tumores malignos da tireóide. Ela está ausente nos tumores benignos.

A desmetilação do DNA foi conseguida com a droga procainamida, comumente usada como um anti-arrítmico cardíaco, obtendo-se a rediferenciação das células neoplásicas que voltaram a captar o I<sup>3</sup>.

Outras drogas se mostraram capazes em rediferenciar as células do câncer tireoidiano fazendo com que readquiram a capacidade de captar o I<sup>3</sup>. Neste grupo incluem-se os ácidos retinóicos e o fenilacetato, substâncias utilizadas em pacientes com tumores tireoidianos não captantes, com relativa eficácia e poucos efeitos colaterais indesejáveis.

Finalmente, a geneterapia utilizando o chamado gene suicida, ou a transferência de genes para as células malignas vêm despertando enorme interesse dos pesquisadores. O gene suicida é conseguido mediante introdução, no tumor, do gene timidinaquinase do vírus do herpes simplex (SHV-TK) mediado pelo promotor hTERT, o que torna a célula tumoral ávida por certos medicamentos que lhes são tóxicos, como o genclovir.

A transferência do gene Nis para células do carcinoma medular da tireóide, valendo-se da calcitonina como pro-

motor, “*in vitro*”, mostrou que as células tumorais passaram a captar o I<sup>3</sup> e assim se tornou em mais um alvo terapêutico no carcinoma medular.

Em conclusão, diversos agentes tem mostrado eficácia no combate a alterações genéticas e moleculares responsáveis pelo desenvolvimento dos tumores malignos da tireóide. Vários destes agentes já comprovaram eficácia no controle de diversas neoplasias malignas, em diferentes órgãos como mama, próstata, cólon, leucemias, entre outros. Eles visam essencialmente inibir estimuladores e receptores celulares que sofreram mutações, inibir ou ativar vias de sinalização, corrigir alterações moleculares em genes, estimular receptores nucleares que normalmente provocam a inibição da proliferação celular e estimulam a apoptose mas que se acham silenciadas no tumor. Outros recursos estão em estudos como a criação dos genes suicidas e a estimulação dos receptores do TNR, ambos provocando a destruição das células malignas.

No câncer tireoidiano esses novos recursos terapêuticos encontram-se, em sua maioria, em fase pré-clínica de pesquisa. Alguns começam a entrar em fase I mas ainda sem resultados conclusivos embora animadores.

Sem dúvida, o tratamento de pacientes com câncer tireoidiano avançado através das terapias alvo aqui discutidas, abre novos horizontes para este tratamento.

## ABSTRACT

*In the treatment of thyroid cancer, the greatest problem exists in tumors that continue to grow or express recurrences, despite surgical, radioiodine or  $t_4$  suppressive therapies. Improved knowledge of the molecular biology of tumors showed that elevated expression of oncogenes, uncontrolled activation of tyrosine kinase receptors and their signaling pathways, and inhibition of programmed apoptosis are all important factors in the origin and evolution of tumors and their metastasis. The development of therapies targeted against specific molecular deregulation involved in tumor progression is now being evaluated, with success, in various types of cancer. In thyroid cancer, target therapies using drugs, antibodies, genes, and small molecules are in development in preclinical studies and show a potential role in the management of thyroid cancer, in the future. In this review, some of these studies are discussed (Rev. Col. Bras. Cir. 2006; 33(3): 189-197).*

**Key words:** *Thyroid neoplasms; Thyroid neoplasms/therapy; Endocrine glands; Survival; Recurrence.*

## REFERÊNCIAS

01. Braga-Basaria, M, Ringel MD. Beyond Radioiodine: A review of potential new therapeutic Approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88(5):1947-60.
02. Braiden V, Nagayama Y, Itaka M, Namba H, Niwa M, Yamashita S. Retrovirus-mediated suicide gene/prodrug therapy targeting thyroid carcinoma using a thyroid-specific promoter. *Endocrinology.* 1998; 9(9) :3996.
03. Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Unaya, T. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):2170-7.
04. Kebebew E, Wong MG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Phenylacetate inhibits growth and vascular endothelial growth factor secretion in human thyroid carcinoma cells and modulates their differentiated function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(8): 2840-7.
05. Zeiger MA, Takiyama Y, Bishop JO, Ellison AR, Saji M, Levine MA. Adenoviral infection of thyroid cells: a rationale for gene therapy for metastatic thyroid carcinoma. *Surgery.* 1996; 120 (6): 921-5.
06. Grüning T, Tiepolt C, Zöphel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer - does it hold its promise? *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(4):395-402.
07. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortura G, Vecchio G, Ryan AJ, Fontanini G, Fusco A, Santero M. ZD6474, an orally available inhibitor of kdr tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic ret kinases. *Cancer Res.* 2002; 62(24): 7384-90.
08. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90(22):10705-9.
09. YE C, Feng C, Wang S, Wang KZ, Huang N, Liu X, Lin Y, Li M. sFlt-1 gene therapy of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology.* 2004; 145(2): 817-22.

10. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumor therapy. *Nature*. 1998; 394(6690): 287-91.
11. Cohen MS, Hussain HB, Moley JF. Inhibition of medullary thyroid carcinoma cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. *Surgery*. 2002; 132(6): 960-7; discussion 966-7.
12. Podtcheko A, Ohtsuru A, Tsuda S, Namba H, Saenko V, Nakashima M, Mitsutake Kanda S, Kurebayashi M, Yamashikita S. The selective tyrosine kinase inhibitor, sti571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4): 1889-96.
13. Younes MN, Yigitbase OG, Park YW, Kim SJ, Jasser SA, Hawthorne VS, Yasici YD, Mandal M, Bekete BN, Bucaba, CD, Ridler JJ, Myers JN. Antivasular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res*. 2005; 65(11): 4716-27.
14. Drosten M, Frilling A, Stiewe T, Putzers BM. A new therapeutic approach in medullary thyroid cancer treatment: inhibition of oncogenic RET signaling by adenoviral vector-mediated expression of a dominant-negative RET mutant. *Surgery*. 2002; 132(6):991-7, 2002; discussion 997.
15. Carson EB, McMahon M, Baylin SB, Nelkin BD. Ret gene silencing is associated with Raf-1-induced medullary thyroid carcinoma cell differentiation. *Cancer Res*. 1995; 55(10):2048-52.
16. Drosten M, Stiewe T, Pützer BM. Antitumor capacity of a dominant-negative RET proto-oncogene mutant in a medullary thyroid carcinoma model. *Hum Gene Ther*. 2003; 14(10): 971-82.
17. Kim EJ, Park JI, Nelkin BD. IFI16 is an essential mediator of growth inhibition, but not differentiation, induced by the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway in medullary thyroid carcinoma cells. *J Biol Chem*, 2005; 280(6):4913-20; Epub 2004 nov 30.
18. Park JI, Strock CJ, Ball DW, Nelkin BD. Interleukin-1beta can mediate growth arrest and differentiation via the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway in medullary thyroid carcinoma cells. *Cytokine*. 2005; 29(3):125-34; Epub 2004 dec 1.
19. Hölting T, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Epidermal growth factor (EGF) - and transforming growth factor alpha-stimulated invasion and growth of follicular thyroid cancer cells can be blocked by antagonism to the EGF receptor and tyrosine kinase in vitro. *Eur J Endocrinol*. 1995; 132(2): 229-35.
20. Ciardiello F, Tortora GA. Novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res Res*. 2001; 7(10):2958-70.
21. Nobuhara Y, Onoda N, Yamashita Y, Yamasaki M, Ogisawa K, Takashima T, Ishikawa T, Hirakawa K. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2005; 92(6): 1110-6.
22. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petras WP, Stratford M, Jaesberger J, Rafie N, Overmoyer B, Makar V, Stambler Taylor A, Was J, Lewin JS, McCrae KK, Remick SC. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res*. 2002; 62(12):3408-16.
23. Lacroix L, Mian Barrier T, Talbot M, Cailou B, Schlumberger M, Bidart JM. PAX8 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1 gene expression status in benign and malignant thyroid tissues. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151(3): 367-74.
24. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA. PAX-8-PPAR1 fusion in oncogene human thyroid carcinoma. *Science*. 2000; 289(5483):1357-60. Erratum in: *Science*. 2000; 289(Suppl.484):1474.
25. Cheung L, Messina M, Gill A, Clifton-Bligh R, Robinson BG, Tachson A, Learoud D, Delbridge L, Wentworth J, Philips J. Detection of the PAX8-PPAR $\gamma$  fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol*. 2003; 88(1):254-7.
26. Dwight T, Thoppe SR, Foukakis T, Liu WO, Walling G, Hoog A, Frisk T, Larsson C, Zedenius J. Involvement of the PAX8/Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003; 88(9): 4440-5.
27. Martelli ML, Iuliano R, Le Pera I, Sama I, Monaco C, Cammarota S, Kroll T, Chiariotti L, Santoro M, Fusco A. Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10):4728-35.
28. Kebebew E, Treseler PA, Duh QY, Clark OH. The helix loop-helix protein, Id-1, is overexpressed and regulates growth in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134(2): 235-41.
29. Chen H, Carson-Ealter EB, Baylin SB, Nelkin BD, Ball DW. Differentiation of medullary thyroid cancer by C-Ralf-1 silences expression of the neural transcription factor human achaete-scute homolog-1. *Surgery*. 1996; 120(2):168-73; discussion 173.
30. Sippel RS, Carpenter JE, Kunnimalaiyaan M, Chen M. The role of human achaete-scute homolog-1 in medullary thyroid cancer cells. *Surgery*. 2003; 134(6):866-73; discussion 871-3.
31. Ball DW, Azzolli CG, Baylin SB, Chi D, Dou S, Donis-Keller H, Kumaraswamy A, Borges M, Nelkin BD. Identification of a human achaete-scute homolog highly expressed in neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(12):5648-52.
32. Kebebew E, Treseler PA, Duh QY, Clark OH. The helix-loop-helix transcription factor, Id-1, is overexpressed in medullary thyroid cancer. *Surgery*. 2000; 128(6):952-7.
33. Kebebew E, Peng M, Treseler PA, Clark OH, Duh QY, Ginzinger D, Miner R. Id1 Gene Expression Is Up-regulated in hyperplastic and neoplastic thyroid tissue and regulates growth and differentiation in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol. Metabol*. 2004; 89(12):6105-11; comment in: *J Clin Endocrinol*. 2005; 5(2): 146-7.
34. Walczak H, Miller RE, Ariail K, Gliniak B, Chin W, Jones J, Woodard A, Le T, Smith O, Smolak P, Goodviiin RG, Rauch OT, Sohu J, Lynch DH. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vivo. *Nature Med*. 1999; 5(2):157-63; comment in: *Nat Med*. 1999; 5(2): 146-7.
35. Ashkenazi A, Pai RC, Fong S, Leung S, Lawrence DA, Marsters SA, Blackie C, Chang L, McMurtey AE, Hebes TA, De Forge L, Koomenis IL, Lewis D, Harris L, Bussiere J, Koeppen H, Sharokh Z, Schwall RH. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest*. 1999; 104(2):155-62.
36. Bretz JD, Rymaszewski M, Arscott PL, Myc A, Ain KB, Thompson NW, Bakers JR Jr. TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells. *J Biol Chem*. 1999; 274(33):23627-32.
37. Ahmad M, Shi Y. TRAIL-induced apoptosis of thyroid cancer cells: potential for therapeutic intervention. *Oncogene*. 2000; 19(30): 3363-71.
38. Takeda T, Inaba H, Yamazaki M, Kyo S, Miyamoto T, Suzuki S, Ehara T, Kakisawa T, Mara M, DeGroot LJ, Barrett JC, Mashiiume K. Tumor-specific gene therapy for undifferentiated thyroid carcinoma utilizing the telomerase reverse transcriptase promoter. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2003; 88(8): 3531-8.
39. Horikawa I, Cable PL, Afshari C, Barrett JC. Cloning and characterization of the promoter region of human telomerase

- reverse transcriptase gene. *Cancer Res.* 1999; 59(4):826-30.
40. Lichtsteiner SP, Lebkowski JS, Vasserot AP. Telomerase a target for anticancer therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 886:1-11.
41. Komata Y, Kondo Y, Kanzawa T, Hioshata S, Koga S, Sumiyoshi H, Srinivasular SM, Barna BP, Germano IM, Takakura M, Inove M, Alnemri ES, Shay JM, Kyo S, Kondo S. Treatment of malignant glioma cells with the transfer of constitutively active caspase-6 using the human telomerase catalytic subunit (human telomerase reverse transcriptase) gene promoter. *Cancer Res.* 2001; 61(15):5796-802.
42. Majundar AS, Hughes DE, Lichtsteiner SP, Wang Z, Lebkowski Js, Vasserot AP. The telomerase reverse transcriptase promoter drives efficacious tumor suicide gene therapy while preventing hepatotoxicity encountered with constitutive promoters. *Gene Ther.* 2001; 8(7): 568-78.
43. Gu J, Kagawa S, Takakura M, Kyo S, Inwe M, Roth JA, Fang B. Tumor-specific TRansgene expression from the human telomerase reverse transcriptase promoter enables targeting of the therapeutic effects of the bax gene to cancers. *Cancer Res.* 2000; 60(19): 5359-64.
44. Drosten M, Pützer BM. Gene therapeutic approaches for medullary thyroid carcinoma treatment. *J Mol Med.* 2003; 81(7): 411-9.
45. Teng L, Specht MC, Barden CB, Fahey TJ 3<sup>rd</sup>. Antisense hTERT inhibits thyroid cancer cell growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88(3): 1362-6.
46. Melana SM, Holland JF, Pogo BG. Inhibition of cell growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro by 3-azido-3'-deoxythymidine. *Clin Cancer Res.* 1998; 4(3): 493-6.
47. Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, Won M, Fung M, Ginziger D, Duh QY, Clark O.. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. *Surgery.* 2002; 132(6): 984-90;discussion 990.
48. Kitazone M, Robey R, Zhan Z, Sarlis NJ, Skarulis MC, Aikou T, Bates S, Fojo T. Low concentration of the histone deacetylase inhibitor depsipeptide (Fr9012z8), increase expression of the Na/ I symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 3430-5.
49. Mitsiades CS, Poulaki V, McMullan, C, Negri J, Farousakis G, Goudopoulou A, Richon VM, Marks PA, Mitsiades N. Novel histone deacetylase inhibitors in the treatment of thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(10): 3958-65.
50. Simon D, Koehrl J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, Goretzki PE, Roehner HD. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1998; 22(6): 569-74.
51. Eigelberger MS, Wong MG, Duh QY, Clark OH. Phenylacetate enhances the antiproliferative effect of retinoic acid in follicular thyroid cancer. *Surgery.* 2001;130(6): 931-5.
52. Cengic N, Baker CH, Schütz M, Goke B, Morris JC, Spizweg C. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodine symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4457-64; Epub 2005 Jun 7.
53. Xing M, Usadel H, Cohen Y, Tokumaro Y, Guo Z, Westra WB, Tong BC, Tallini G, Udelsman R, Califano JA, Landenson PW. Methylation of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in epithelial thyroid tumors: a marker of malignancy and a cause of gene silencing. *Cancer Res.* 2003; 63(9): 2316-21.
54. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain RB. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(7): 2449-57.
55. Ringel MD, Greenberg M, Chen X, Hayre N, Susuki K, Priebe D, Saji M, Burman KD. Cytotoxic activity of 2', 2' - difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *Thyroid.* 2000; 10(10): 865.

Como citar este artigo:

Rodrigues A. Perspectivas de novos tratamentos para o carcinoma tireoidiano avançado. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2006 Mai-Jun; 33(3). Disponível em URL: <http://scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Aluizio Rodrigues  
Rua Smith Vasconcelos, 81  
Cosme Velho  
CEP: 22241-160 - Rio de Janeiro - RJ