

**Artigo de Revisão**

# **NOVOS FÁRMACOS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DA TIROIDE**

Elisa Margarida Martinho Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina,  
Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: elisa\_mmf@hotmail.com

## ÍNDICE

1. Lista de abreviaturas .....	3
2. Resumo .....	6
3. <i>Abstract</i> .....	7
4. Introdução .....	8
5. Materiais e métodos .....	8
6. Classificação e tratamento convencional do carcinoma da tireoide .....	9
7. Alterações genéticas e moleculares envolvidas no processo de carcinogénese .....	11
8. Novas terapêuticas para o carcinoma da tireoide .....	27
8.1. Inibidores das proteínas-quinases .....	28
8.1.1. Inibidores de múltiplas quinases – MKIs .....	28
8.1.2. Inibidores seletivos das quinases (c-Src, BRAF, MEK, PI3K) .....	41
8.2. Outros fármacos com ação anti-angiogénica .....	46
8.3. Fármacos dirigidos às alterações epigenéticas .....	47
8.3.1. Agentes desmetilantes (Azacitidina e Decitabina).....	47
8.3.2. Inibidores das desacetilase das histonas .....	48
8.4. Tiazolidinedionas .....	48
8.5. Bortezomib .....	49
8.6. Tanespimicina .....	50
8.7. Estrogénios .....	50
9. Discussão/Conclusão .....	51
10. Agradecimentos .....	56
11. Referências .....	57
Anexos .....	63

## 1. LISTA DE ABREVIATURAS

---

ATC – Carcinoma indiferenciado (anaplásico) da tiroide

CD – Controlo da doença

CDKN2A – *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*

CEA – Antigénio carcino-embrionário

cD-tBoc – *carboxy-daidzein-tBoc*

CHT – Carcinoma de células de Hürthle

CK – Creatina-quinase

c-MET – Fator de crescimento dos hepatócitos

CTCAE – Critérios de Terminologia Comum para os Efeitos Adversos

DAPK – *Death-associated protein kinase*

DE – Doença estável

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DTC – Carcinomas bem diferenciados da tiroide

EGF/EGFR – Fator de crescimento da epiderme / recetor do EGF

ER – Recetor dos estrogénios

<sup>18</sup>F-FDG PET - [<sup>18</sup>F] *2-desoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography*.

FA – Adenoma folicular

FAK – *Focal adhesion kinase*

FDA – *Food and drug administration*

FGF – Fator de crescimento dos fibroblastos

FMTC – Carcinoma medular familiar da tiroide

FTC – Carcinoma folicular da tiroide

GDNF – *Glial cell line-derived neurotrophic factor*

GFR $\alpha$  – *GDNF-family receptor- $\alpha$*

GIST – Tumores do estroma gastrointestinal

GTP – *Guanosine-5'-triphosphate*

HDAC – Desacetilase das histonas

Hsp90 – *Heat shock protein 90*

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IGF-1 – Fator de crescimento da insulina tipo 1

INR – Rácio Internacional Normalizado

LDH – Lactato desidrogenase

LMC – Leucemia mieloide crónica

MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*

MEN – Síndrome de Neoplasias Endócrinas Múltiplas

MKIs – Inibidores de múltiplas cinases

MTC – Carcinoma medular da tiroide

mTOR – *Mammalian target of rapamycin*

NF-kB – Fator de transcrição nuclear kB

NGF – Fator de crescimento neuronal

NIS – *Sodium Iodide Symporter*

NTRK1 – *Neurotrophic tyrosine receptor kinase 1*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAX8 – *Paired box gene 8*

PD – Progressão da doença

PDGFR – Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas

PDK1 – *Phosphoinositide-dependent protein kinase*

PDTC – Carcinoma pouco diferenciado da tiroide

PFS – *Progression-free survival*

PI3K – *Phosphatidylinositol -3-kinase*

PIP3 – *Phosphatidylinositol(3,4,5)-triphosphate*

PPAR $\gamma$  – *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*

PTC – *Carcinoma papilar da tiroide*

PTEN – *Phosphatase and tensin homologue protein*

RAR  $\beta$ 2 – *Retinoic acid receptor  $\beta$ 2*

RASSF1A – *RAS-association domain family 1, splicing isoform A*

RC – *Resposta completa*

RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

RET – *REarranged during Transfection*

RP – *Resposta parcial*

RTK – *Recetores tirosina-cinase*

SCL – *Solute Carrier (Iodide Transporter)*

SUVmax – *Maximal standardized uptake value*

TGP / TGO – *Transaminase glutâmico-pirúvica / transaminase glutâmico-oxaloacética*

TIMP3 – *Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3*

TKI – *Inibidores de recetores tirosina-cinase*

TNF- $\alpha$  – *Fator de necrose tumoral  $\alpha$*

TSH – *Hormona estimulante da tiroide*

VEGF/VEGFR – *Fator de crescimento do endotélio vascular / recetor do VEGF*

WA – *Withaferin A*

$\beta$ -HCG – *Gonadotrofina coriônica humana*

## 2. RESUMO

---

A incidência do carcinoma da tireoide tem aumentado nos últimos anos. Apesar do tratamento convencional ser eficaz na maior parte dos doentes com carcinoma bem diferenciado e medular, existe um grupo com doença localmente avançada e/ou metastática para a qual a cirurgia, a terapêutica com iodo radioativo, a terapêutica de supressão hormonal e a quimioterapia são ineficazes. Os progressos no conhecimento das alterações genéticas e dos mecanismos moleculares envolvidos na patogenia destes tipos histológicos – alterações em recetores tirosina-cinase (como o RET e o VEGFR) e em mediadores das vias de sinalização intracelular por eles ativadas (como a MAPK e PI3K/Akt/mTOR) – permitiram que se desenvolvessem terapêuticas dirigidas, com especial enfoque no inibidores de proteínas-cinases. Estes fármacos têm sido alvo de múltiplos ensaios clínicos, com o principal intuito de avaliar a eficácia e segurança dos mesmos. Os resultados têm sido promissores, mas até ao momento apenas o Vandetanib tem aprovação pela FDA para o tratamento do carcinoma medular avançado. Verifica-se também um crescente interesse no uso de associações farmacológicas, uma vez que nenhum deles foi suficientemente eficaz em monoterapia para erradicar o carcinoma da tireoide. A prescrição *off-label* de alguns inibidores de recetores tirosina-cinase tem também aumentado, o que leva à necessidade de criar um plano de monitorização de segurança e de reavaliação terapêutica, principalmente devido aos efeitos adversos que podem ocorrer, alguns deles graves e potencialmente fatais. Foram também reportadas nesta revisão outras moléculas que têm demonstrado inibir, *in vitro*, a proliferação e o crescimento de células de carcinoma da tireoide, necessitando agora de ensaios clínicos que comprovem o seu benefício nos doentes.

**Palavras-chave:** carcinoma da tireoide, alterações genéticas, mecanismos moleculares, novas terapêuticas, inibidores de proteínas-cinases, ensaios clínicos.

### 3. ABSTRACT

---

The incidence of thyroid carcinoma has increased in the last years. Despite conventional treatment is effective in most of the patients with well differentiated and medullary carcinoma, there is a group with locally advanced and/or metastatic disease for which surgery, radiodine, TSH suppression therapy and chemotherapy are ineffective. Progress in understanding the genetic and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of these histological types - changes in tyrosine kinase receptors (such as RET and VEGFR) and in mediators of intracellular signaling pathways activated by them (such as the MAPK and PI3K/Akt/mTOR) – lead to the development of targeted therapies, specially the kinase inhibitors. These drugs have been subject of multiple clinical trials with the primary objective of evaluating their efficacy and safety. The results have been promising, but to date only Vandetanib has been approved by the FDA for treatment of advanced medullary carcinoma. There is also a growing interest in the use of combination therapies, since no monotherapy was effective enough to eradicate thyroid cancer. The off-label prescription of some tyrosine kinase inhibitors has increased, which leads to the need of a plan for safety monitoring and disease reassessment, primarily due to the side effects that can occur, some of them serious and potentially fatal. It is also reported in this review other molecules that have been shown anti-proliferative effects in thyroid carcinoma cell lines, which now needs further evaluation in clinical trials to demonstrate their benefit in patients.

**Keywords:** thyroid carcinoma, genetic alterations, molecular mechanisms, novel therapies, kinase inhibitors, clinical trials.

#### 4. INTRODUÇÃO

---

O cancro da tiroide é a doença endócrina maligna mais comum e cuja incidência tem aumentado nos últimos anos.<sup>1</sup> Em termos mundiais representa cerca de 1,7% do total de novos cancros diagnosticados, enquanto em Portugal ronda os 1,5%.<sup>2</sup> O sexo feminino é o mais afetado, com taxas de incidência de 4,7/100.000 pessoas a nível mundial e 6/100.000 em Portugal, enquanto no sexo masculino se observam incidências de 1,5 e 3,4/100.000 a nível mundial e em Portugal, respetivamente.<sup>2</sup>

Em termos gerais, este tipo de cancro apresenta uma boa resposta à terapêutica convencional e tem bom prognóstico, com taxas de mortalidade de 0,5/100.000 e 0,3/100.000 a nível mundial e em Portugal, respetivamente.<sup>2</sup>

Contudo, existem doentes que são refratários à terapêutica e que desenvolvem doença metastática. Os avanços no conhecimento das alterações genéticas e dos mecanismos moleculares envolvidos da patogenia do carcinoma da tiroide permitiram que, nos últimos anos, se desenvolvessem fármacos com uma atuação terapêutica dirigida a esses mesmos mecanismos, de forma a melhorar a sobrevida dos doentes.

Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sistemática das alterações genéticas e moleculares implicadas no desenvolvimento dos **carcinomas bem diferenciados** e do **carcinoma medular** da tiroide, bem como das terapêuticas dirigidas emergentes para estas neoplasias.

#### 5. MATERIAIS E MÉTODOS

---

Foi efetuada uma revisão da literatura publicada através da pesquisa na *Medline* com interface de pesquisa *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). A equação da pesquisa utilizada foi delineada usando a linguagem controlada MeSH (*Medical Subject Headings*):

“thyroid neoplasms”[Majr] com o subheading “drug therapy”[MeSH]. Dessa forma foram recuperadas 769 referências.

Foi ainda realizada uma segunda pesquisa com os termos “Thyroid Neoplasms” [MeSH] e “Protein-Tyrosine Kinases”[MeSH], tendo sido recuperadas 853 referências.

Posteriormente foi efetuado o cruzamento entre as pesquisas um e dois e aplicados os filtros “English” e “Humans” e selecionadas as referências que foram publicadas nos últimos dez anos. Desta forma foi recuperado um total de 108 referências.

A recolha de dados epidemiológicos foi feita com recurso à consulta do projeto GLOBOCAN 2008 promovido pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*) (<http://globocan.iarc.fr/>).

Foi também consultada a base de dados de ensaios clínicos realizados em todo o mundo (<http://clinicaltrials.gov/>), tendo sido feitas várias pesquisas usando a associação dos termos “thyroid neoplasms” com o nome do fármaco pretendido (ex. “thyroid neoplasms and Vandetanib”).

## **6. CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO CONVENCIONAL DO CARCINOMA DA TIROIDE**

---

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os carcinomas da tiroide podem ser classificados de acordo com as suas características histológicas em vários tipos: **carcinoma papilar (PTC)**, **carcinoma folicular (FTC)** – que correspondem aos carcinomas bem diferenciados (**DTC**)–, carcinoma pouco diferenciado (PDTC), carcinoma indiferenciado (anaplásico) (ATC), carcinoma de células escamosas, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia, carcinoma mucoso, **carcinoma medular (MTC)**, carcinoma misto medular-folicular, tumor de células espinhosas com diferenciação tipo timo e carcinoma com diferenciação tipo timo.<sup>3</sup>

Os DTCs têm origem nas células foliculares da tiroide e são os mais frequentes, representando cerca de 90% dos novos casos de cancro da tiroide,<sup>4</sup> e verifica-se uma incidência superior no sexo feminino.<sup>5</sup> Dentro deste grupo, o subtipo histológico mais comum é o PTC (85%), seguido pelo FTC (10%).<sup>1</sup> A restante percentagem é representada pelo carcinoma de células de Hürthle (CHT)<sup>1</sup> que é considerado, por alguns autores, como uma variante do FTC.<sup>5,6</sup>

Apesar de, na maior parte das vezes, terem bom prognóstico, os DTCs podem metastizar. O PTC tende a disseminar-se preferencialmente pelo sistema linfático, atingindo em primeiro lugar os gânglios linfáticos cervicais, por vezes os mediastínicos e mais tarde os pulmões.<sup>5</sup> O FTC metastiza por via hematogena para os pulmões, fígado e osso<sup>5</sup> e é mais agressivo que o PTC.<sup>7</sup> É também importante referir que tanto o PTC como o FTC podem evoluir para PTDC e ATC.<sup>4</sup> Cerca de 10 a 20% dos doentes com DTC têm uma forma **avançada** da doença, definida pelas características clínicas de invasão extra-tiroideia, metastização à distância, resistência ao tratamento com iodo radioativo e avidéz por <sup>18</sup>F-FDG (*[<sup>18</sup>F]2-desoxy-2-fluoro-d-glucose*) na PET (*positron emission tomography*).<sup>8</sup>

Nos doentes cujo carcinoma se encontra ainda confinado à glândula, o tratamento convencional passa pela ressecção cirúrgica, seguida de terapêutica de supressão hormonal com levotiroxina, podendo considerar-se ainda a possibilidade de tratamento adjuvante com iodo radioativo ou radioterapia.<sup>4</sup> Na maior parte dos casos conseguem-se bons resultados, mas em cerca de 20% ocorre recorrência da patologia e 5% destes evoluem para uma forma avançada e agressiva da doença que não responde a este tipo de tratamento.<sup>9</sup>

Cerca de 5% dos tumores malignos da tiroide derivam das células parafoliculares C, dando origem ao MTC, o qual se apresenta na sua forma esporádica em cerca de 80% dos casos e na forma hereditária nos restantes 20%.<sup>10</sup> Esta última pode estar associada ao MTC familiar (FMTC) ou a uma síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2A ou 2B

(MEN2A, MEN2B).<sup>10</sup> É habitualmente um tumor de crescimento lento mas que se associa frequentemente a doença metastática no momento do diagnóstico,<sup>11</sup> mais comumente nos gânglios linfáticos do pescoço, podendo também disseminar-se para o pulmão, fígado e osso.<sup>12</sup>

Nos casos de doença localizada, o tratamento convencional consiste na ressecção cirúrgica com recurso ou não a radioterapia adjuvante. O iodo radioativo não é uma opção uma vez que o MTC é resistente ao mesmo.<sup>4</sup> Infelizmente, em cerca de 50% dos casos ocorre recidiva local ou à distância da doença<sup>4</sup> e a taxa de sobrevida a dez anos é de 75 a 85%.<sup>9</sup>

No que diz respeito ao ATC, à semelhança do que acontece com os DTCs, ele tem origem nas células foliculares e representa 2% dos cancros da tiroide, sendo o tipo histológico mais raro, mas muito agressivo.<sup>1</sup> Pensa-se que pode desenvolver-se *de novo*<sup>1</sup> ou a partir de um DTC pré-existente que se tornou indiferenciado por acumulação de anomalias genéticas.<sup>4</sup> O tratamento do ATC não será, contudo, alvo de discussão neste trabalho de revisão.

## **7. ALTERAÇÕES GENÉTICAS E MOLECULARES ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE CARCINOGENESE**

---

Nos últimos anos houve um grande avanço no conhecimento das alterações genéticas e dos mecanismos moleculares envolvidos da patogenia do carcinoma da tiroide, o que permitiu a identificação dos principais fatores implicados no desenvolvimento e crescimento dos tumores, e que podem ser considerados como novos alvos terapêuticos.<sup>1</sup> Muitos dos mecanismos patogénicos são transversais aos diferentes tipos histológicos, mas existem algumas particularidades e heterogeneidade<sup>4</sup> que deverão conhecidas para uma melhor abordagem terapêutica.

## 7.1 Recetores tirosina-cinase e cascatas de sinalização

O início do processo de carcinogénese da tiroide está frequentemente associado a mutações ou rearranjos de genes implicados na regulação de vias de sinalização intracelular, que, por sua vez, estão envolvidas nos processos fisiológicos de proliferação e diferenciação celular. Consequentemente, estas passam a estar constitutivamente ativas, condicionando uma potencial formação de tumor. Por outro lado, a etiologia também pode ser explicada pela mutação de proto-oncogenes.<sup>1</sup>

As cascatas de sinalização referidas (que serão detalhadas a seguir) são ativadas pela ligação de fatores de crescimento a recetores tirosina-cinase (RTK) existentes na superfície das células. Estes recetores são proteínas transmembranares, constituídas por um domínio extracelular, um segmento transmembranar e um domínio intracelular, sendo o último formado por um segmento justa-membranar, um domínio catalítico tirosina-cinase (TK) e um segmento carboxi-terminal.<sup>13</sup>

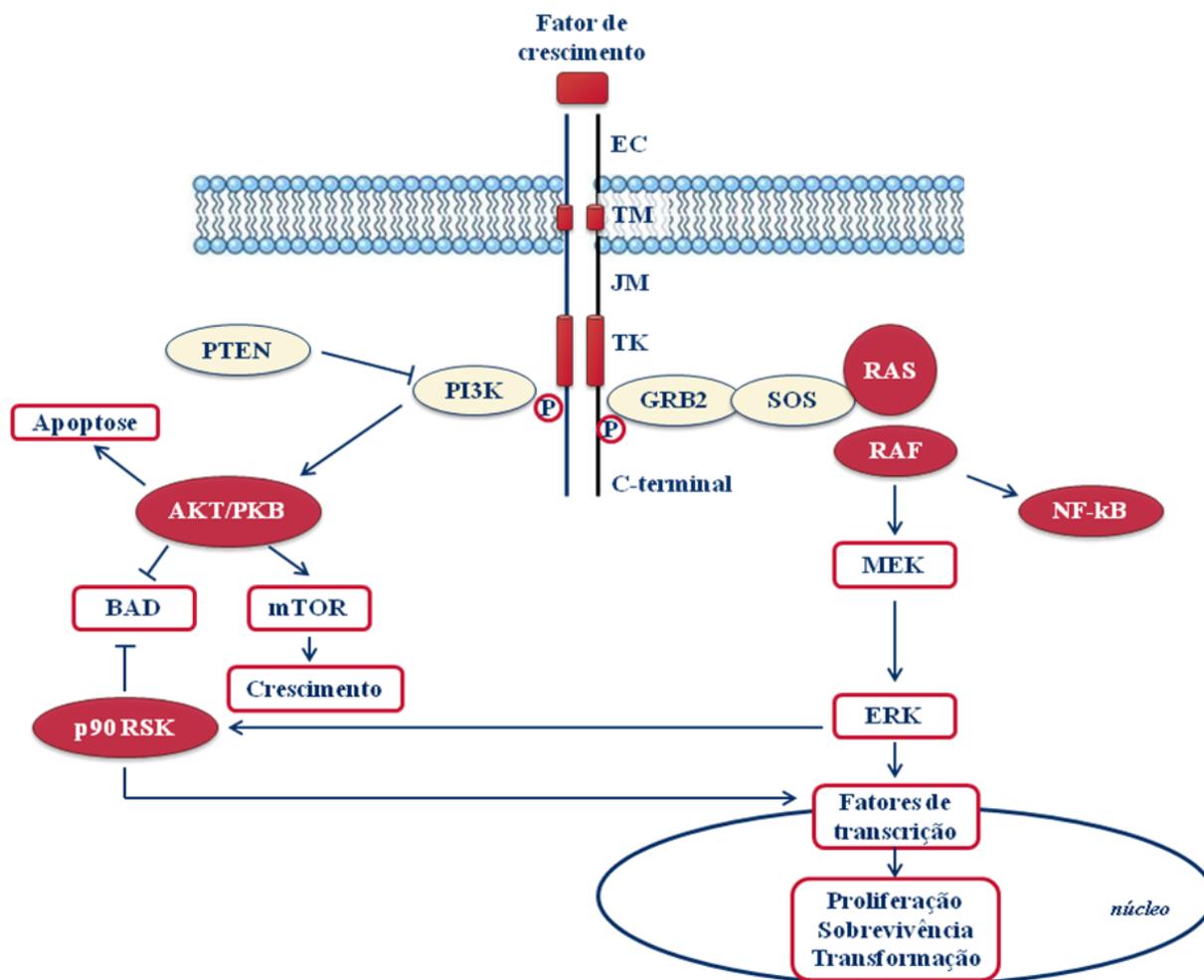
Quando ocorre a ligação de um fator de crescimento, o RTK sofre um processo de dimerização e adquire uma função enzimática. Cada monómero vai fosforilar vários resíduos de tirosina no outro monómero, de forma mútua, processo designado de fosforilação cruzada.<sup>13</sup> A partir deste momento, diversas proteínas intracelulares envolvidas em mecanismos de transdução de sinal podem ligar-se às referidas tirosinas fosforiladas do domínio citoplasmático do recetor, das quais se salientam a Shc, ShcC, Grb2, Grb7/10, PLC $\gamma$ , Enigma, IRS1/2, FRS2, DOK1/4/5/6, **c-Src**, SH2-Bb, PKCa, Shank3 e STAT3.<sup>14</sup> Como a um mesmo monómero do RTK se podem ligar várias dessas proteínas, é possível ativar simultaneamente múltiplas vias de sinalização intracelular (Fig.1).<sup>15</sup>

Uma das vias mais frequentemente afetadas no carcinoma da tiroide e ativada pelo mecanismo acima referido, é a da MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), na qual são ativadas sucessivamente várias proteínas como RAS, BRAF, MEK E ERK (Fig.1). Esta

última migra para o núcleo da célula e ativa fatores de transcrição responsáveis pela proliferação e diferenciação celular.<sup>4,15,16</sup>

Uma outra via fundamental para a sobrevivência celular que é ativada pelo RTK é a PI3K/Akt/mTOR (*phosphatidylinositol -3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin*). Nesta cascata o PI3K vai, através da sua subunidade catalítica p110, fosforilar fosfatidil-inosóis da membrana celular, originando PIP3 (*phosphatidylinositol(3,4,5)-triphosphate*)<sup>17</sup> que, por sua vez, vai recrutar e ligar a **Akt** (uma proteína cinase serina-treonina) na membrana celular, para esta ser ativada (por fosforilação num resíduo de treonina) pela PDK1 (*phosphoinositide-dependent protein kinase*).<sup>17,18</sup> Posteriormente, a Akt pode ser transportada para o núcleo e fosforilar múltiplos substratos com consequente alteração das funções da célula.<sup>18</sup> Por outro lado, pode também ativar **mTOR**, uma proteína cinase que, em última instância, induz proliferação celular, migração, captação de glicose e resistência à apoptose.<sup>18</sup>

Esta via de sinalização pode ser inibida por uma proteína codificada por um gene supressor tumoral – **PTEN** (*phosphatase and tensin homologue protein*) – que atua através da desfosforilação do PIP3.<sup>18</sup>



**Fig.1.** Esquema representativo da estrutura dos RTK e das principais vias de sinalização intracelular por eles ativadas. BAD – *Bcl-2-associated death promoter*; C-terminal – segmento carboxi-terminal; EC – domínio extracelular; PKB – proteína cinase B; p90 RSK – *p90 ribossomal s6 kinase*; TM – segmento transmembranar; JM – segmento justamembranar; TK – domínio catalítico tirosina-cinase. (adaptado de Castellone et al. 2008<sup>13</sup>)

Como se pode constatar pela complexidade destas vias, há uma multiplicidade de alterações genéticas e moleculares que podem estar na origem e progressão do carcinoma da tireoide e que, conseqüentemente, poderão ser alvo de terapêuticas dirigidas. Tipicamente podem envolver recetores tirosina-cinase (como o RET e NTRK), proteínas-G (RAS), cinases

das cascatas de sinalização (BRAF e PI3K) e fatores de transcrição nuclear (PPAR- $\gamma$ , PAX-8 e p53).<sup>19</sup> A prevalência de cada uma varia de acordo com o tipo histológico.

### 7.1.1 RET

O proto-oncogene RET (*REarranged during Transfection*) está localizado no cromossoma 10q11.2<sup>11</sup> e codifica um RTK, sendo expresso primariamente em células neuroendócrinas (como as **células parafoliculares C da tiroide** e células da medula da glândula suprarrenal), células neuronais (células ganglionares do sistema nervoso simpático e parassimpático), células do trato urogenital e células germinativas do testículo. O RET pode formar um complexo molecular com um de quatro recetores do tipo GFR $\alpha$  (*glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)-family receptor- $\alpha$* ) – GFR $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3 ou  $\alpha$ 4 –<sup>12</sup> e ser ativado por ligandos da família GDNF, promovendo, desta forma, o desenvolvimento do sistema nervoso entérico e do rim e a diferenciação das espermatogónias.<sup>14</sup>

Em condições normais o RET não apresenta expressão genética nas células foliculares da tiroide, a menos que existam alterações genéticas que propiciem essa expressão.<sup>11,13,14</sup>

Na etiopatogenia do **PTC** podem estar implicados rearranjos genéticos do RET, coletivamente designados por rearranjos **RET/PTC**, e que estão documentados em cerca de 30-40% dos casos.<sup>11</sup> Estes derivam de inversões ou translocações cromossómicas, a partir das quais são produzidas oncoproteínas quiméricas, caracterizadas pela fusão do domínio TK do RET com sequências proteicas codificadas por regiões 5'-terminais de outros genes.<sup>14</sup>

Até ao momento são conhecidos cerca de 13 rearranjos, mas os mais prevalentes são o RET/PTC1 e RET/PTC3, ambos resultantes de inversões paracêntricas no cromossoma 10 [inv10(q11.2q21) e inv10(q11.2q10), respetivamente].<sup>16,20</sup> O RET/PTC1 é formado pela fusão com o gene CCD6 (anteriormente designado H4) e o RET/PTC3 pela fusão com o gene NCO4 (anteriormente designado ELE1).<sup>20</sup>

Estes rearranjos oncogénicos ocorrem, quer nos PTCs da população em geral (com uma incidência de 5-30%), quer naqueles que se desenvolveram em doentes expostos a radiação externa, nomeadamente, os que sofreram os efeitos do acidente de Chernobyl (60-70%).<sup>14,16</sup> Nestes últimos, verifica-se que a variante RET/PTC3 é mais frequente, enquanto a RET/PTC1 predomina no primeiro grupo.<sup>14,16</sup>

Com a ocorrência destes rearranjos, a transcrição genética do RET passa a ser controlada pelos promotores dos genes com os quais ele se funde, o que permite a sua expressão nas células foliculares da tiroide, onde o PTC tem origem.<sup>16</sup> Por outro lado, as oncoproteínas de fusão têm uma atividade tirosina-cinase constitutivamente ativa, que é independente da ligação de fatores de crescimento (contrariamente ao que acontece em condições fisiológicas).<sup>14</sup> Desta forma, as vias de sinalização intracelular MAPK e PI3K/Akt/mTOR estão também constitutivamente ativas, o que permite a proliferação contínua das células e conseqüente transformação neoplásica. Além disso, deste rearranjo também resulta uma alteração na estrutura do RTK, caracterizada pela deleção do domínio extracelular e do segmento justamembranar do domínio intracelular, pelo que o mesmo passa a estar localizado apenas no citosol das células, impedindo a sua interação com reguladores negativos e a conseqüente apoptose das células.<sup>16</sup>

Os PTCs associados a rearranjos RET/PTC surgem mais comumente em idade jovem, estão associados a uma maior frequência de metastização para gânglios linfáticos e, possivelmente a um melhor prognóstico (principalmente no caso do RET/PTC1).<sup>11</sup>

Não nos podemos esquecer, contudo, que as proteínas com as quais ocorre a fusão do domínio TK do RET também têm a sua função alterada, o que poderá contribuir para o processo de carcinogénese. A título de exemplo, o CCD6 (do rearranjo RET/PTC1) é um indutor da apoptose; no entanto, a fusão causa supressão desta função, o que facilitará a sobrevivência celular.<sup>16</sup>

O MTC pode ter origem em mutações pontuais ativadoras do RET, tanto na sua forma hereditária (na quase totalidade dos casos) como na sua forma esporádica (em 30-50%).<sup>11</sup> Contudo, o mecanismo de ativação oncogénica varia entre os diferentes subtipos.

A forma mais frequente de MTC hereditário é o que está associado à síndrome MEN2A (50%), sendo o tumor bilateral e multicêntrico.<sup>11</sup> São várias as mutações germinativas que podem estar na origem desta síndrome, mas as mais frequentes (85% dos casos) são as do codão 634 (exão 11) do domínio extracelular do recetor, em particular, a substituição da cisteína por arginina (C634R). Em cerca de 10-15% estão presentes mutações no exão 10 desse mesmo domínio (codões 611, 618 e 620).<sup>14</sup>

Numa menor percentagem de casos o MTC pode ocorrer no contexto de MEN2B (20%) e, neste caso, a doença metastática surge frequentemente no primeiro ano, pelo que um diagnóstico precoce é de extrema importância.<sup>11</sup> Esta síndrome está mais comumente associada a mutações *missense* do domínio intracelular do recetor, estando documentado que 95% dos casos são causados por mutação no codão 918 (exão 16) – **M918T** –<sup>14</sup>, pensando-se que esta modifica a estrutura e conformação do domínio catalítico TK, com conseqüente alteração da função enzimática e da especificidade para os substratos.<sup>21</sup> A restante percentagem dos casos é causada por mutação no codão 833 (exão 15) – A833F.<sup>14</sup>

No que diz respeito ao FMTC, podem ser encontradas mutações tanto no domínio extra como intracelular do recetor e uma grande parte das mutações são comuns às encontradas em MEN2A.<sup>14</sup>

No MTC esporádico são frequentes as mutações somáticas no codão 918 (exão 16) – M918T – que são encontradas em 60% dos casos e estão associadas a mau prognóstico,<sup>21</sup> mas também têm sido descritas mutações no domínio extracelular.<sup>14</sup> Contudo, contrariamente ao que acontece para as formas hereditárias, o papel destas mutações na fisiopatologia deste subtipo ainda não está bem estabelecido.<sup>12</sup>

É possível verificar que existe uma elevada correlação entre o tipo de mutação e a agressividade do tumor (correlação genótipo-fenótipo).<sup>21</sup> O *screening* destas mutações numa fase precoce pode assim ser importante, pois permitirá não só determinar o tipo de tumor, mas também estabelecer o momento ideal para uma intervenção cirúrgica profilática.<sup>14</sup> As mutações com pior prognóstico são as dos codões 918 e 833 da síndrome MEN2B, estando associadas a um elevado risco de desenvolver MTC agressivo, pelo que a tiroidectomia profilática é recomendada antes dos 6 meses de idade (preferencialmente no primeiro mês). Um segundo grupo de mutações, associadas a um prognóstico mais favorável do que as acima referidas, são as dos codões 611, 618, 320 e 634 (MEN2A E FMTC). Nestes casos, recomenda-se uma tiroidectomia profilática por volta dos cinco anos de idade. Por fim, um terceiro grupo que inclui mutações (raras) dos codões 768 (FMTC), 790, 791, 804, 891 (FMTC E MEN2A) está associado a um desenvolvimento de MTC em idade tardia e com baixo risco de metastização, recomendando-se a cirurgia profilática entre os cinco e os dez anos de idade.<sup>14</sup>

### **7.1.2 NTRK1**

O NTRK1 (*neurotrophic tyrosine receptor kinase 1*, também conhecido com TRKA) faz parte da família dos recetores das neurotrofinas e regula primariamente o desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico, sendo ativado pelo fator de crescimento neuronal (NGF).<sup>13,16</sup> O seu gene está localizado no cromossoma 1q22.<sup>16</sup>

Em cerca de 5-13% dos casos de PTC podem estar presentes rearranjos genéticos deste recetor que condicionam a sua ativação constitutiva, à semelhança do que acontece com o RET.<sup>19</sup> Contudo, ao contrário deste último, os rearranjos NTRK1 têm igual prevalência em indivíduos expostos a radiação e em indivíduos não expostos, o que significa que não têm relação com a exposição a radiação ionizante.<sup>16</sup>

### 7.1.3 RAS

As proteínas RAS pertencem a uma família de proteínas-G, estão localizadas na membrana plasmática e têm uma atividade GTPase, sendo responsáveis pela ativação de moléculas de sinalização intracelular. Desta forma, intervêm na proliferação e diferenciação celular.<sup>19</sup>

Na patogenia do carcinoma da tireoide podem estar implicadas mutações pontuais dos proto-oncogenes que codificam três destas proteínas, condicionando a sua ativação constitutiva: **H-RAS**, **K-RAS** e **N-RAS**, localizados nos cromossomas 11p21, 12p12 e 1p13, respetivamente.<sup>16</sup> Estas mutações são encontradas em cerca de 10-20% dos PTCs e 40-50% dos FTCs, com uma frequência relativa N-RAS > H-RAS > K-RAS,<sup>16</sup> e estão associadas a um fenótipo mais agressivo, a um pior prognóstico e à progressão clínica dos DTCs.<sup>4</sup>

Estas alterações genéticas são também encontradas numa elevada percentagem de adenomas foliculares (FA) (20-40%), PTDC (18-27%) e de ATC (superior a 60%).<sup>16</sup>

Alguns autores descreveram recentemente a presença de mutações RAS em 68% dos doentes com MTC esporádico sem mutação do RET e em 2,5% dos que tinham mutação RET concomitantemente.<sup>4</sup>

### 7.1.4 BRAF

A RAF é uma proteína-quinase serina-treonina codificada por um proto-oncogene que desempenha um papel importante na cascata de sinalização MAPK, como se pode constatar pela análise da Fig. 1. Existem 3 isoformas – A-raf, BRAF (ou B-raf) e c-raf (ou Raf1) –, das quais a BRAF (cujo proto-oncogene está localizado no cromossoma 7q24) é a que tem maior potência de ativação na referida cascata.<sup>16</sup>

As mutações da BRAF são as que mais frequentemente estão envolvidas na patogenia do PTC, numa percentagem que ronda os 40-50%.<sup>11</sup> Podem também ser encontradas no ATC

derivado do PTC, mas não noutros tipos histológicos de carcinoma da tiroide, sendo raras nos PTC induzidos por radiação ionizante.<sup>16</sup> A mais frequente (95%) é a V600E,<sup>16</sup> (substituição de valina por ácido glutâmico no codão 600).<sup>6</sup>

A mutação da BRAF é reconhecida como tendo um papel importante, quer no início do processo de carcinogénese, quer na progressão tumoral, pois está frequentemente associada a alterações genéticas secundárias, como a metilação aberrante de genes supressores tumorais (ver subtópico “Alterações epigenéticas – Metilação do DNA”). Além disso, é responsável pelo aumento da capacidade invasiva das células neoplásicas, ao promover a expressão genética das metaloproteinases 3, 9 e 13, bem como do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) e ativar o NF-κB (fator de transcrição nuclear κB) que, em conjunto, estimulam a proliferação celular, resistência à apoptose, angiogénese, invasão e metastização.<sup>16</sup> Desta forma, a mutação da BRAF contribui para uma maior agressividade da doença, embora, por si só, não a explique.<sup>8</sup> Os tumores nos quais esta mutação está presente poderão apresentar ainda uma baixa captação de iodo, devida à diminuição da atividade do NIS (*Sodium Iodide Symporter*) e da expressão genética dos metabolizadores de iodo.<sup>16</sup>

### **7.1.5 PI3K/Akt/mTOR**

As alterações genéticas da via de sinalização PI3K/Akt/mTOR podem ser encontradas no DTC avançado e contribuem maioritariamente para a progressão tumoral. Contudo, a sua frequência é maior no ATC.<sup>8</sup>

As principais alterações incluem **1)** mutações ativadoras da subunidade catalítica p110 do PI3K (em 2% dos PTCs e 8% dos FTCs),<sup>16</sup> que coexistem com mutações do RAS em 30% dos casos e da BRAF em 35%,<sup>8</sup> **2)** amplificação do PI3K (20% dos DTCs) e **3)** mutações inativadoras do PTEN (5% dos DTCs).<sup>16</sup> Em regra, estes três tipos de alteração genética ocorrem de forma mutuamente exclusiva.<sup>16</sup>

### 7.1.6 C-Src

Como já acima referido, a c-Src é uma proteína intracelular pertencente a uma família de tirosinas-quinases (sem função recetora) envolvida em mecanismos de transdução de sinal como, por exemplo, a ativação das vias MAPK, PI3K/Akt/mTOR, Stat3 e, ainda, da FAK (*focal adhesion kinase*). Desta forma, regula o crescimento, sobrevivência, migração e invasão celulares, estando particularmente implicada na tumorigénese e metastização de vários tipos de neoplasias (principalmente na metastização óssea). Uma vez que esta proteína está sobreexpressa e ativa no carcinoma da tiroide, pode constituir um alvo terapêutico promissor para o qual têm sido investigados agentes inibidores.<sup>22</sup>

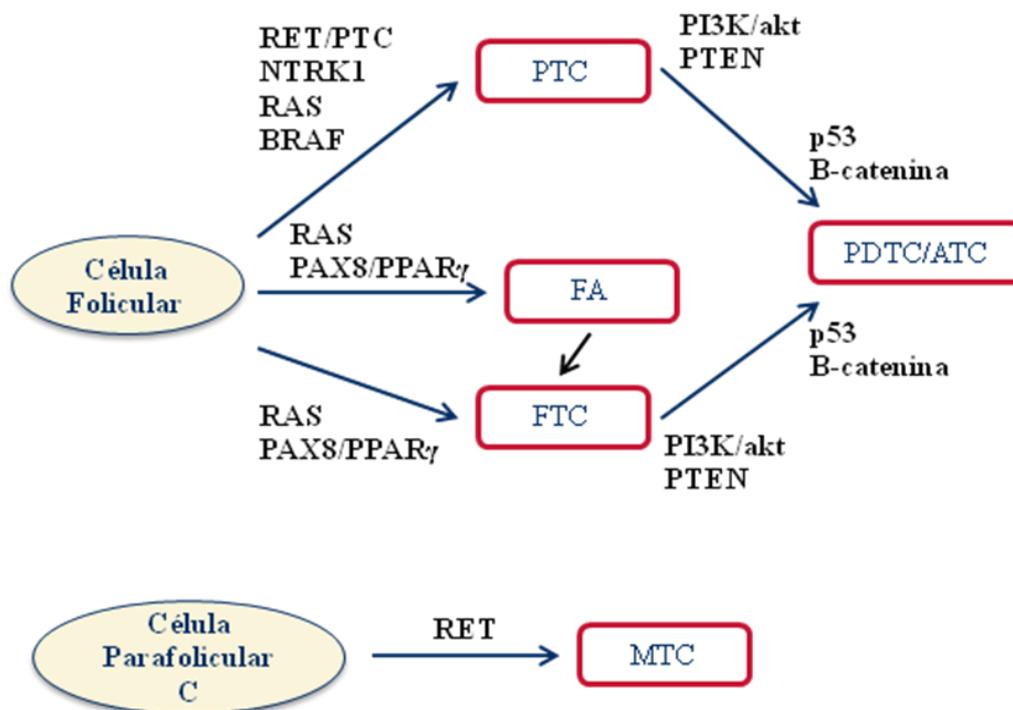
### 7.1.7 PAX8/PPAR $\gamma$

A PAX8/PPAR $\gamma$  (*paired box gene 8 / peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) é uma proteína de fusão que resulta de uma translocação equilibrada entre os genes que codificam cada um os componentes [t(2;3)(q13;p25)].<sup>16</sup> Enquanto o primeiro codifica um fator de transcrição fundamental para a diferenciação da tiroide, controlando a expressão do recetor da TSH, da tiroglobulina e do NIS, o segundo pertence a uma família de recetores nucleares<sup>16</sup> e regula a expressão genética, pelo que desempenha um papel importante no controlo do ciclo celular, apoptose e carcinogénese.<sup>19</sup>

Esta alteração genética está presente em 36% dos FTCs e 13% dos PTCs, não tendo qualquer influência no MTC nem no ATC.<sup>16</sup> Pode também fazer parte da etiologia dos FAs (11%),<sup>16</sup> o que é sugestivo de que o FTC se forma a partir de um adenoma pré-existente.<sup>19</sup>

### 7.1.8 p53 e $\beta$ -catenina

As mutações inativadoras da p53 (proteína supressora tumoral) são frequentes nos carcinomas pouco diferenciados e anaplásicos. Em conjunto com alterações da  $\beta$ -catenina (proteína que integra o complexo proteico da E-caderina, regulador da adesão celular), por mutação do gene CTNNB1 que a codifica, é responsável pela perda de diferenciação tumoral<sup>19</sup> e ambas são encontradas no DTC avançado.<sup>8</sup>



**Fig.2.** Alterações genéticas envolvidas na patogénia dos carcinomas da tireoide. No PTC as alterações principais são os rearranjos genéticos RET/PTC e NTRK1 e as mutações ativadoras de BRAF e RAS. No FTC predominam os rearranjos PAX8/PPAR $\gamma$  e as mutações ativadoras de RAS. A perda de diferenciação destes dois tipos histológicos é condicionada pela ativação de mediadores da via de sinalização PI3K/Akt e a transição completa para o carcinoma anaplásico envolve alterações em p53 e  $\beta$ -catenina. No MTC esporádico ou hereditário estão envolvidas mutações do proto-oncogene RET. (adaptado de Romagnoli et al. 2009<sup>19</sup>)

**Tabela 1** – Prevalência das alterações genéticas de acordo com o tipo histológico de carcinoma da tireoide.

<b>Tipo histológico</b>	<b>Prevalência (%)</b>
<b>Carcinoma Papilar</b>	
BRAF	45
RET/PTC	20
RAS	10
NTRK1	<5
<b>Carcinoma Folicular</b>	
RAS	45
PAX8-PPAR $\gamma$	35
PI3K	<10
PTEN	<10
<b>Carcinoma Pouco Diferenciado</b>	
RAS	35
$\beta$ -catenina	20
p53	20
BRAF	15
<b>Carcinoma anaplásico</b>	
p53	70
$\beta$ -catenina	65
RAS	55
BRAF	20
PI3K	20
PTEN	>10
<b>Carcinoma medular</b>	
RET (formas familiares)	>95
RET (esporádico)	40
Adaptado de Nikiforova et al. 2008 <sup>23</sup>	

## **7.2 Fatores de crescimento e seus recetores**

A progressão do carcinoma da tireoide pode estar relacionada com uma sobreexpressão de fatores de crescimento e dos respectivos recetores (RTKs), nomeadamente o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento da epiderme (EGF), fator de crescimento dos hepatócitos (c-MET), VEGF, insulina e fator de crescimento da insulina tipo 1 (IGF-1),<sup>19</sup> com consequente alteração das vias de sinalização por eles ativadas (ilustradas na Fig. 1).

### **7.2.1 VEGF**

O VEGF é um fator que promove a angiogénese e, consequentemente, aumenta o aporte de nutrientes e oxigénio e a remoção de produtos tóxicos, desempenhando um papel importante no crescimento do tumor e sua metastização.<sup>19</sup>

Existem três tipos de recetores: VEGFR-1 e VEGFR-2 (existentes no endotélio vascular) e o VEGFR-3 (vasos linfáticos).<sup>21</sup>

Os tumores da tireoide têm níveis de expressão de VEGF mais elevados que o tecido normal desta glândula e que apresentam uma correlação com a proliferação de células tumorais.<sup>4</sup> Além disso, a sobreexpressão do recetor VEGFR-2 está associada a uma maior incidência de doença metastática no MTC<sup>21</sup> e o valor sérico do VEGF encontra-se aumentado em doentes com DTCs metastizados.<sup>4</sup>

O desenvolvimento de fármacos que promovam a destruição dos vasos sanguíneos já formados ou que inibam cascatas intracelulares responsáveis pela formação de neovasos pode constituir uma nova alternativa terapêutica.<sup>1</sup>

### 7.3 Alterações epigenéticas

O estudo das alterações epigenéticas no processo de carcinogénese tem tido cada vez maior interesse, uma vez que estão presentes em quase todos cancros e influenciam a progressão tumoral. No caso do carcinoma da tiroide verifica-se, por exemplo, que vários genes supressores tumorais são silenciados por mecanismos epigenéticos.<sup>24</sup>

Existem essencialmente três tipos de alterações: Metilação do DNA, modificação das histonas e microRNA.

#### 7.3.1 Metilação do DNA

A metilação aberrante de genes supressores tumorais é frequente no carcinoma da tiroide e são vários os exemplos encontrados: **1)** metilação do promotor do CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) em 30%;<sup>24</sup> **2)** do promotor do PTEN (em cerca de 46% dos PTCs e em 85% dos FAs e FTCs);<sup>4</sup> **3)** do promotor do RASSF1A (*RAS-association domain family 1, splicing isoform A*) em mais de 30% de todos os tumores da tiroide;<sup>24</sup> **4)** do p16 (30% dos DTCs);<sup>4</sup> **5)** TIMP3 (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3*), cuja supressão condiciona disseminação tumoral e angiogénese; **6)** DAPK (*death-associated protein kinase*), uma proteína com função pró-apoptótica; **7)** RAR  $\beta$ 2 (*retinoic acid receptor  $\beta$ 2*); **8)** SCL5A8 e SCL26A4 (*Solute Carrier (Iodide Transporter)*), que codificam o transportador apical de iodo; **9)** do NIS e **10)** do promotor do recetor da TSH. Estas três últimas alterações, que resultam na supressão de moléculas importantes para a metabolização do iodo, condicionam uma perda da capacidade de captação de iodo pelas células neoplásicas.<sup>24</sup> Como anteriormente referido, estas alterações epigenéticas são geralmente secundárias à expressão de oncoproteínas, nomeadamente o BRAF.<sup>19</sup>

### **7.3.2 Modificação das histonas**

Um dos mecanismos de controlo da diferenciação celular é a acetilação dos resíduos de lisina da região terminal NH<sub>2</sub> das histonas. A acetilação das histonas favorece a transcrição genética, enquanto a hipoacetilação a impede.<sup>7</sup>

As células tumorais apresentam uma desregulação da atividade da desacetilase das histonas (HDAC)<sup>7</sup> e, por isso, esta constitui um potencial alvo terapêutico.

Este mecanismo tem sido implicado na inibição da expressão do NIS, da tiroperoxidase e da tiroglobulina.<sup>4</sup>

### **7.3.3 MicroRNA (miRNAs)**

Os miRNAs são RNAs não codificantes descobertos recentemente, envolvidos na regulação negativa da expressão genética a um nível pós-transcricional, e cuja desregulação (sobrexpressão ou regulação negativa) tem sido implicada na fisiopatologia de vários cancros, nomeadamente, no carcinoma da tiroide.<sup>25</sup>

Os padrões de expressão destes miRNAs são específicos de cada tipo de tecido e diferem entre o tecido normal e o tecido neoplásico. No que diz respeito ao carcinoma da tiroide, verifica-se que estes padrões variam de acordo com o tipo histológico e também dentro do mesmo tipo de tumor, o que reflete a existência de mutações oncogénicas específicas nestes tumores. Desta forma poderão ter utilidade diagnóstica, sendo usados para detetar com elevada fiabilidade o carcinoma da tiroide.<sup>25</sup>

## 8. NOVAS TERAPÊUTICAS PARA O CARCINOMA DA TIROIDE

---

Em doentes com carcinoma avançado ou metastático e refratário à terapêutica convencional, o tratamento sistémico com quimioterapia (doxorrubicina e/ou cisplatina) tem tido uma eficácia muito limitada, com taxas de resposta da ordem dos 0-22%.<sup>4</sup> Mas com o avanço no conhecimento dos mecanismos envolvidos na patogenia do carcinoma da tiroide tem sido possível desenvolver novas terapêuticas dirigidas, que têm sido alvo de múltiplos ensaios clínicos nos últimos anos. Muitos deles já foram concluídos e os seus resultados serão discutidos a seguir. Por outro lado, existe um vasto número de ensaios em curso atualmente, que se encontram listados na Tabela 3 dos *Anexos*.

A eficácia dos fármacos testados em ensaios clínicos é geralmente avaliada com base nos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), que padronizam e simplificam a avaliação da resposta tumoral à terapêutica. Os critérios de resposta são: **Resposta completa** (RC) – desaparecimento de todas as lesões tumorais; **Resposta parcial** (RP): Diminuição de 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais; **Progressão da doença** (PD): Aumento de 20% na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais e **Doença estável** (DE) – pequenas alterações que não satisfazem os critérios anteriores.<sup>26</sup> A taxa de **controlo da doença** (CD) corresponde à soma da percentagem de doentes que obtiveram resposta objetiva (RC + RP) com a percentagem dos que tiveram doença estável (habitualmente durante um período igual ou superior a 24 semanas).<sup>27</sup>

Um dos objetivos mais frequentes dos ensaios clínicos é também a determinação da sobrevida livre de progressão da doença – *progression-free survival* (PFS) – definida como o período de tempo, durante e após o tratamento, em que a doença não sofre agravamento. Um conceito distinto é o de sobrevida global (*overall survival*): período de tempo durante o qual o doente permanece vivo após o início do tratamento.<sup>28</sup>

A gravidade dos efeitos adversos dos fármacos é determinada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Efeitos Adversos (CTCAE) do NCI (*National Cancer Institute*).<sup>27</sup>

## **8.1 INIBIDORES DAS PROTEÍNAS-CINASES**

Um dos grupos farmacológicos mais investigado e mais promissor é o dos inibidores de proteínas-cinases, que inclui tanto os inibidores de recetores tirosina-cinase (*Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI) como os inibidores de outras cinases das cascatas intracelulares. Além disso, poderão ser classificados como inibidores de múltiplas cinases (*Multikinase inhibitors*, MKI) ou como inibidores seletivos das cinases (c-Src, BRAF, MEK, PI3K).<sup>8</sup>

### **8.1.1. Inibidores de múltiplas cinases – MKIs**

#### **A. Vandetanib**

O Vandetanib é um inibidor oral do VEGFR-2 e -3, do RET e, em concentrações mais elevadas, do EGFR.<sup>21</sup>

Recentemente, Leboulleux et al<sup>29</sup> publicaram os resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado e duplamente cego, que teve como objetivo avaliar a eficácia do Vandetanib no tratamento do DTC localmente avançado ou metastático, refratário à terapêutica com iodo radioativo (Tabela 1 dos *Anexos*). Foram recrutados 164 doentes, dos quais apenas 145 foram elegíveis para iniciar o estudo. Estes foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: 72 receberam tratamento com 300mg/dia de Vandetanib (grupo Vandetanib) e os restantes 73 receberam placebo (grupo placebo). O objetivo principal era avaliar a PFS. Após um seguimento médio de 18,9 meses para o grupo Vandetanib e de 19,5 meses para o placebo, verificou-se um aumento significativo da PFS média no primeiro em relação ao segundo (11,1 meses vs. 5,9 meses). Este aumento é mais significativo nos doentes

com PTC (PFS média de 16.2 meses), quando comparado com o FTC e com o PTDC (PFS de 7.7 meses). A taxa de controlo da doença aos 6 meses também foi mais elevada nos doentes tratados com Vandetanib (57% vs. 42%), adquirindo significado estatístico após uma revisão central independente (56% vs. 36%). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando analisadas as taxas de resposta objetiva e a sobrevida global. Os efeitos adversos mais comuns ocorreram com uma frequência mais elevada no grupo Vandetanib (diferença  $\geq 10\%$ ) e foram diarreia (74% vs. 17%), hipertensão (34% vs. 6%), prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (23% vs. 0%), *rash* (25% vs. 4%), acne (27% vs. 8%) e diminuição do apetite (26% vs. 14%). O mesmo se verificou para os de maior gravidade (grau  $\geq 3$  do CTCAE): prolongamento do intervalo QTc (14% vs. 0%), diarreia (10% vs. 0%), astenia (7% vs. 4%) e fadiga (5% vs. 0%). Efeitos adversos graves relacionados com o tratamento causaram a morte de dois doentes do grupo Vandetanib (hemorragia de metástases cutâneas e pneumonia) e de um do grupo placebo (pneumonia).

O Vandetanib foi o primeiro TKI a mostrar evidência de eficácia num estudo randomizado de fase II em doentes com DTC localmente avançado ou metastático. O aumento significativo da PFS e do controlo da doença aliado a um bom perfil de segurança, tornam-no uma terapêutica potencial para este tipo de cancro.<sup>29</sup> Contudo é necessário dar continuidade à investigação e realizar estudos randomizados de fase III que possam aumentar a relevância destes resultados.

A eficácia do Vandetanib no MTC localmente avançado ou metastático foi investigada por dois ensaios clínicos de fase II (que usaram doses diferentes deste fármaco) e por um ensaio de fase III, randomizado e duplamente cego.

No primeiro estudo, cujos resultados foram publicados por Wells et al.,<sup>27</sup> foram recrutados 30 doentes com MTC hereditário (21 com MEN2A, 4 com MEN2B e 5 FMTC) irressecável, localmente avançado ou metastático, com mutação germinativa do RET, que

iniciaram tratamento com 300mg/dia de Vandetanib. O objetivo principal era avaliar a taxa de resposta objetiva (de acordo com os critérios RECIST), a qual se verificou em 20% dos doentes (com uma duração média de 10.2 meses), sendo em todos eles uma resposta parcial. Além disso, também foi possível observar a ocorrência de doença estável durante pelo menos 24 semanas em 53% dos doentes, bem como uma PFS com uma duração média de 27.9 meses. Assim, foi conseguida uma taxa de controlo da doença de 73%. Com o tratamento foi também possível verificar uma redução no tamanho do tumor em cerca de 83% dos doentes, uma redução superior ou igual a 50% dos níveis séricos de calcitonina em 80% dos doentes e uma redução dos níveis de antigénio carcino-embrionário (CEA) em 53%, o que demonstra a existência de resposta tumoral ao Vandetanib. Os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (70%), *rash* (67%), fadiga (63%) e náuseas (63%); os de maior gravidade (grau $\geq$ 3) foram diarreia, náuseas e hipertensão, ambos com uma frequência de 10%.

O segundo ensaio de fase II, publicado por Robinson et al.<sup>30</sup> foi realizado com 19 doentes, aos quais foi administrada uma dose de 100mg/dia do TKI. Observou-se uma RP em 16% dos doentes (com uma duração média de 5.6 meses) e DE (de pelo menos 24 semanas) em 53%, pelo que o controlo da doença foi conseguido em cerca de 68% dos doentes. Não foi avaliada a PFS. Uma redução no tamanho do tumor foi obtida em 58%; 16% dos doentes obtiveram uma redução superior ou igual a 50% dos níveis séricos de calcitonina e 5% nos níveis de CEA. No que diz respeito aos efeitos adversos, a sua frequência foi um pouco mais baixa do que a verificada para a dose de fármaco usada no ensaio anterior: diarreia (47%), *rash* (26%), fadiga (42%) e obstipação (21%). Ocorreram efeitos de grau 3 em 6 doentes (fraqueza muscular, hipertensão, mialgia, feocromocitoma, prolongamento do QTc, diplopia e distúrbios visuais) e de grau 4 em 1 doente (Diabetes insípida).

Na generalidade dos casos, os efeitos adversos de ambos os ensaios foram controlados por tratamento sintomático ou por redução ou interrupção da dose.<sup>27,30</sup>

Os dois estudos acima descritos demonstraram que o Vandetanib poderia constituir uma terapêutica eficaz para os doentes com MTC hereditário avançado, uma vez que permitia um controlo prolongado da doença, uma resposta objetiva parcial duradoura e um perfil de efeitos adversos passível de tratamento.<sup>27,30</sup>

Estes resultados levaram a que se iniciasse um ensaio clínico de fase III, randomizado e duplamente cego (*ZETA trial*) e cujos resultados foram reportados por Wells et al.<sup>31</sup> Neste estudo, 331 doentes com MTC avançado (90% MTC esporádico; 95% metastático) foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: 231 receberam tratamento com 300mg diários de Vandetanib (grupo Vandetanib) e os restantes 100 receberam placebo (grupo placebo). O objetivo principal era avaliar a PFS. Após um seguimento médio de 24 meses, verificou-se um aumento estatisticamente significativo da PFS no grupo Vandetanib comparativamente ao placebo (30,5 meses Vandetanib vs. 19,3 meses Placebo). Neste estudo também foi possível observar um aumento estatisticamente significativo na taxa de resposta objetiva (45% no grupo Vandetanib vs. 13% no grupo placebo), controlo da doença (87% vs. 71%) e resposta bioquímica – definida pela redução dos níveis séricos – da calcitonina (69% vs. 3%) e do CEA (52% vs. 2%). A sobrevida global só será determinada quando metade dos doentes tiver falecido. Os efeitos adversos mais comuns ocorreram com uma frequência mais elevada no grupo Vandetanib e foram diarreia (56% vs. 26%), *rash* (45% vs. 11%), náuseas (33% vs. 16%) e hipertensão (32% vs. 5%). O mesmo se verificou para os de maior gravidade (grau  $\geq 3$  do CTCAE): diarreia (11% vs. 2%), hipertensão (9% vs. 0%) e prolongamento do intervalo QTc (8% vs. 1%). Efeitos adversos graves relacionados com o tratamento causaram a morte de cinco doentes do grupo Vandetanib (pneumonia de aspiração, paragem respiratória, insuficiência respiratória, sépsis estafilocócica e, por fim, arritmia e insuficiência cardíaca aguda) e de dois do grupo placebo (gastroenterite e hemorragia gastrointestinal). Poderemos considerar que, em termos gerais, o tratamento com este fármaco é bem tolerado.<sup>31</sup>

A análise dos resultados deste estudo veio demonstrar a eficácia e segurança do Vandetanib no tratamento de doentes com MTC cirurgicamente irressecável, localmente avançado ou metastático, pelo que no mês de Abril de 2011 a FDA (*Food and drug administration*) aprovou o uso deste TKI para esse efeito. Em Março de 2012 a sua administração também foi aprovada na Europa, mas apenas para o tratamento do MTC agressivo e sintomático.<sup>21</sup>

Pelo risco que apresenta, este fármaco está contraindicado em doentes com história *Torsades de Pointes*, síndrome do QT longo congénito, bradiarritmia ou insuficiência cardíaca descompensada e não deve ser iniciado em doentes com intervalo QTc superior a 450 milissegundos.<sup>32</sup>

Presentemente, estão a decorrer cinco ensaios clínicos que envolvem o Vandetanib e o carcinoma da tiroide, discriminados na Tabela 3 dos *Anexos*.

## **B. Sorafenib**

O Sorafenib é também um MKI, cujos alvos terapêuticos são o VEGFR-2 e -3, RET, BRAF, PDGFR (recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas) e o c-KIT.<sup>33</sup> Atualmente encontra-se aprovado para o tratamento do carcinoma hepatocelular irressecável e do carcinoma de células renais avançado.<sup>4</sup> A quantidade de estudos e informação disponível acerca eficácia do Sorafenib no DTC é maior do que a que existe para o MTC.<sup>34</sup>

Nos últimos anos foram realizados cinco ensaios clínicos de fase II com o intuito de avaliar a eficácia do Sorafenib no tratamento do carcinoma avançado da tiroide, sendo usada uma dose inicial de 400mg 2id.<sup>1,4</sup>

Os resultados obtidos (descritos na Tabela 1 dos *Anexos*) vieram demonstrar que o Sorafenib tem uma importante atividade antitumoral, quer clínica, quer biológica, permite obter boas taxas de resposta parcial e de doença estável, uma PFS de longa duração e é

geralmente bem tolerado, tendo um perfil de segurança aceitável.<sup>35-39</sup> Os efeitos adversos mais comuns foram semelhantes entre os ensaios (e maioritariamente de grau  $\leq 2$ ): síndrome mão-pé, *rash*, fadiga, diarreia, distensão abdominal, dor músculo-esquelética, perda de peso e mucosite. Foram também observadas algumas complicações cardiovasculares como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), enfarte agudo de miocárdio e embolia pulmonar.<sup>4,39</sup>

Mais recentemente Capdevila et al.<sup>34</sup> realizaram um estudo longitudinal retrospectivo em Espanha, num grupo de 34 doentes com carcinoma metastático da tiroide (7 doentes com PTC, 9 com FTC, 15 com MTC e 3 com ATC), incluídos num programa *off-label*, os quais foram tratados com duas tomas diárias de 400mg de Sorafenib. O objetivo primário era avaliar a taxa de resposta objetiva, tendo-se observado resposta parcial em 32% dos doentes e doença estável (com duração mínima de 6 meses) em 41%. A taxa de controlo de doença foi assim de 73%. A percentagem de resposta parcial foi variável entre os vários tipos histológicos: 47% no MTC, 19% no DTC e 33% no ATC. Após um seguimento médio de 11.5 meses a PFS global foi de 10.5 meses, sendo que esta também apresentou variabilidade de acordo com o tipo histológico (13.5 meses para o DTC, 10.5 para o MTC e 4.4 para o ATC). A sobrevida global foi de 23.6 meses para o DTC e 5 meses para o ATC, não se conhecendo a do MTC. Foi também observada uma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de resposta objetiva e uma diminuição superior a 50% dos níveis séricos de marcadores tumorais (tiroglobulina, calcitonina e CEA).

Os efeitos adversos mais comuns (frequência  $\geq 5\%$ ) foram a síndrome mão-pé, diarreia, *rash*, fadiga, estomatite, hipertensão e dor abdominal, os quais foram controlados com redução da dose ou diferimento do tratamento. Em relação aos efeitos de maior gravidade (grau  $\geq 3$ ) os mais frequentes foram síndrome mão-pé (20%), diarreia (15%), fadiga (15%) e alopecia (12%).

Os resultados obtidos são consistentes com os de estudos anteriores, demonstrando a sua potencial eficácia e segurança, particularmente no que diz respeito ao tratamento do DTC. Mas este estudo vem também demonstrar que o Sorafenib pode ser eficaz no tratamento do MTC e, desta forma, abre portas para que faça mais investigação neste âmbito.

Um estudo *in vitro* realizado por Koh et al.<sup>10</sup> veio demonstrar que a associação de Sorafenib com um inibidor do MEK (Selumetinib - AZD6244) permite uma ação sinérgica na inibição da proliferação de células do MTC. Assim, uma terapêutica combinada poderá melhorar os resultados do tratamento deste tipo histológico em relação ao tratamento isolado com Sorafenib, incentivando-se a investigação desta estratégia *in vivo*.

### **C. Sunitinib**

Este MKI tem como alvos terapêuticos o VEGFR-1, -2 e -3, RET, PDGFR e c-KIT.<sup>33</sup>

Estudos pré-clínicos demonstraram que este fármaco é um potente inibidor das oncoproteínas resultantes do rearranjo genético RET/PTC (diminuindo a sua autofosforilação), bem como do crescimento das células do carcinoma da tiroide que contêm essa alteração genética.<sup>7</sup>

Contudo, um estudo *in vitro* recente veio demonstrar a sua ineficácia em células neoplásicas da tiroide que contenham mutações do KRAS ou BRAF (que condicionam uma ativação constitutiva da cascata de sinalização RAS/RAF/ERK), pelo que estas alterações genéticas deverão ser avaliadas como potenciais biomarcadores preditivos nos ensaios clínicos que envolvem o Sunitinib.<sup>40</sup>

O uso deste TKI foi aprovado pela FDA para o tratamento do carcinoma de células renais avançado, tumores do estroma gastrointestinal (GIST) e do tumor pancreático neuroendócrino bem diferenciado e progressivo.<sup>32</sup>

Dado o seu mecanismo de ação, a sua aplicabilidade no tratamento do carcinoma avançado da tireoide tem tido crescente interesse e, por isso mesmo, nos últimos anos realizaram-se cinco ensaios clínicos de fase II, cujos resultados estão descritos na Tabela 1 dos *Anexos*. A análise conjunta dos mesmos e, em particular, os resultados reportados por Carr et al.<sup>41</sup> permitem concluir que o Sunitinib é eficaz no tratamento do DTC e do MTC refratários às terapêuticas convencionais,<sup>4,7,41</sup> conseguindo taxas de resposta e de controlo da doença superiores a estas, bem como um perfil de segurança mais favorável.<sup>41</sup> Os efeitos adversos mais comuns reportados pelos diferentes estudos foram fadiga, neutropenia, leucopenia, síndrome mão-pé e diarreia. No que diz respeito a efeitos graves (grau 3 ou superior) os mais frequentes foram citopenias, diarreia e síndrome mão-pé.<sup>4,7,41</sup>

Atualmente encontram-se a decorrer mais três ensaios de fase II com o Sunitinib (Tabela 3 dos *Anexos*).

São necessários ensaios clínicos de fase III para definir o benefício clínico preciso deste fármaco.<sup>41</sup>

#### **D. Motesanib**

Este MKI tem como principal mecanismo de ação a inibição do VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR e c-KIT, tendo uma elevada capacidade de diminuir a angiogénese tumoral e a proliferação celular.<sup>7</sup> Embora não apresente citotoxicidade direta contra as células neoplásicas da tireoide, a existência de atividade contra o DTC avançado já foi reportada por um estudo de fase I.<sup>4</sup>

A sua eficácia no tratamento do DTC e do MTC foi testada em dois ensaios clínicos de fase II conduzidos por Sherman et al. (2008)<sup>42</sup> e por Schlumberger et al. (2009),<sup>43</sup> respetivamente, estando os resultados dos mesmos descritos na Tabela 1 dos *Anexos*. No primeiro foram obtidas boas taxas de resposta parcial e doença estável por um período

superior ou igual a seis meses; no segundo a taxa de RP foi baixa mas a de doença estável foi muito elevada (81% em termos globais e 48% quando considerada a duração superior ou igual a 6 meses). Os efeitos adversos foram semelhantes entre eles e, em termos globais, atingiram 94% dos doentes no primeiro e 88% no segundo. Os mais comuns foram diarreia, hipertensão, fadiga, perda de peso, dor abdominal e hipotireoidismo. No que respeita a efeitos graves (grau  $\geq 3$ ) estes ocorreram numa percentagem de 62 e 41% de doentes, respetivamente. A ilação que podemos tirar da sua análise é a de que o Motesanib pode constituir uma opção terapêutica promissora em doentes com DTC ou MTC progressivos, localmente avançados ou metastáticos, uma vez que promove estabilização da doença e tem um perfil de segurança favorável, sendo, contudo, necessária mais investigação neste campo.<sup>33,42,43</sup>

### **E. Pazopanib**

O Pazopanib é um fármaco aprovado pela FDA para o tratamento do carcinoma de células renais avançado e que, à semelhança do Motesanib, é um inibidor do VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR e c-KIT.<sup>4</sup>

Recentemente Bible et al.<sup>44</sup> publicaram os resultados de um ensaio clínico de fase II (que ainda se encontra a decorrer - [clinicaltrials.gov NCT00625846](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00625846)), relativos à eficácia e segurança do Pazopanib no tratamento do DTC avançado ou metastático (Tabela 1 dos *Anexos*). Este fármaco permitiu obter uma taxa de resposta parcial elevada (49%) e prolongada (duração superior a um ano em 66% dos doentes), bem como uma PFS duradoura (11.7 meses), o que o torna um fármaco potencialmente eficaz para o tratamento deste tipo histológico. No que respeita a efeitos adversos, os mais comuns foram fadiga, hipopigmentação da pele e do cabelo, diarreia e náuseas, cada um com uma frequência superior a 70%. Dos efeitos de grau  $\geq 3$  salientam-se a elevação da TGP em 11% dos casos, hemorragia gastrointestinal baixa em 8% e hipertensão, perda de peso, perfuração do cólon,

diarreia, dor torácica, dor abdominal, mucosite oral, hipoalbuminémia e hipocaliémia, cada um com uma frequência de 3%.<sup>1,4,44</sup> Deste estudo também se conseguiu inferir que o tratamento individualizado poderá proporcionar o máximo benefício a cada doente, uma vez que se verificou que a concentração sérica máxima de Pazopanib no primeiro ciclo de tratamento apresentava correlação com a resposta do doente ao tratamento – concentrações mais altas em doentes que obtiveram RP.<sup>44</sup>

## **F. Cabozantinib**

Este MKI é um potente inibidor do VEGFR-2, c-MET, c-KIT e do RET<sup>45</sup> e, por isso, constitui mais um potencial agente terapêutico para o carcinoma da tireoide.

Kurzrock et al.<sup>45</sup> publicaram os resultados de um ensaio de fase I que avaliou primariamente a segurança, dose máxima tolerada e farmacocinética e, secundariamente, a eficácia deste fármaco no tratamento do MTC, para além de outros parâmetros (Tabela 1 dos *Anexos*). A dose máxima tolerada foi 175mg/dia e os efeitos adversos mais frequentes (> 25%) foram diarreia, fadiga, diminuição do apetite, náuseas e *rash*; os efeitos de grau  $\geq 3$  predominantes foram a síndrome mão-pé, fadiga, elevação da lipase, diarreia e elevação da amilase, que afetaram individualmente menos de 10% dos doentes. Os resultados obtidos permitem considerar o Cabozantinib como um fármaco com um bom perfil de segurança e com atividade no MTC.

Um ensaio de fase II, cujos resultados foram publicados sob a forma de *abstract*,<sup>46</sup> demonstrou que este fármaco tem uma importante atividade antitumoral em doentes com DTC avançado e um perfil de toxicidade idêntico ao dos outros TKIs.

Está atualmente a decorrer um ensaio de fase III, randomizado e duplamente cego (EXAM) que pretende avaliar a eficácia deste fármaco no MTC localmente avançado ou metastático em comparação com placebo (NCT00704730), tendo já sido publicados alguns

resultados preliminares que demonstram que o Cabozantinib aumenta significativamente a PFS em comparação com o placebo (11.2 vs. 4.0 meses).<sup>34</sup>

### **G. Axitinib**

O Axitinib tem como alvos terapêuticos o VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR E c-KIT. Contudo, apresenta maior seletividade contra o VEGFR-2, sendo atualmente o inibidor mais potente deste recetor.<sup>7</sup> Desta forma, o seu interesse como agente terapêutico para o carcinoma avançado e refratário da tiroide tem sido alvo de investigação.

Cohen et al.<sup>47</sup> publicaram os resultados de um ensaio clínico de fase II que avaliou a eficácia e toxicidade deste MKI em doentes com DTC, MTC e ATC, tendo-se observado boas taxas de resposta parcial e doença estável em todos os tipos histológicos, bem como uma PFS com elevada duração (uma das mais altas, quando comparada com a de outros TKIs), como se pode apreciar na Tabela 1 dos *Anexos*. Além disso, o tratamento foi, na generalidade dos casos, bem tolerado. Os efeitos adversos mais frequentes (> 25%) foram diarreia, fadiga, anorexia, náuseas, hipertensão, estomatite e perda de peso; os efeitos de maior gravidade (grau  $\geq 3$ ) ocorreram, no seu conjunto, em 32% dos doentes, destacando-se a hipertensão, a fadiga e a proteinúria. De salientar que ocorreram efeitos de grau 4 em 3 doentes: acidente vascular cerebral, hipertensão e leucoencefalopatia posterior reversível.<sup>7</sup>

Atualmente já se encontra concluído mais um estudo de fase II (clinicaltrials.gov NCT00389441) que envolve doentes com carcinoma refratário, localmente avançado ou metastático da tiroide, mas os seus resultados ainda não se encontram publicados.

### **H. Imatinib**

O Imatinib é um inibidor do RET, PDGFR e c-KIT e está aprovado para o tratamento da leucemia mieloide crónica (LMC).<sup>33</sup>

Estudos *in vitro* demonstraram a sua eficácia na inibição do crescimento de células do ATC com mutação da proteína p53, mas não nas células do PTC com a mesma mutação.<sup>33</sup>

De forma semelhante, um ensaio clínico de fase II pôs em evidência que este TKI pode ser benéfico para o tratamento do ATC, com um concomitante perfil aceitável de reações adversas<sup>4</sup> (por não fazer parte dos objetivos propostos, não será detalhado); contudo, os ensaios de fase II que testaram a eficácia deste fármaco no MTC tiveram resultados desapontantes. Como se pode ver na Tabela 1 dos *Anexos*, em nenhum dos dois se obteve resposta objetiva ao tratamento e o número de doentes nos quais se verificou doença estável também foi reduzido<sup>4,33,48,49</sup>. Além disso, num dos estudos<sup>48</sup> ocorreram efeitos adversos de elevada gravidade, nomeadamente hipotireoidismo (grau 3 em 20%) e edema da mucosa da laringe (13%) que obrigou a traqueostomia de emergência após uma semana de tratamento. Em contraste no outro estudo<sup>49</sup> não ocorreram quaisquer efeitos graves (grau 3 ou superior).

Foi concluído recentemente um ensaio clínico de fase I/II (ainda sem resultados publicados) que avaliou a eficácia e toxicidade da associação de Imatinib com Dacarbazina e Capecitabina no tratamento do MTC (clinicaltrials.gov NCT00354523).

## **I. Lenvatinib**

Este fármaco é um inibidor do VEGFR-1, -2, -3, FGFR, PDGFR, c-KIT e do RET.<sup>4,7</sup>

Sherman et al. (2011)<sup>50</sup> publicaram (sob a forma de *abstract*) os resultados de um ensaio clínico de fase II que avaliou a eficácia e segurança no tratamento do DTC refratário ao iodo radioativo (Tabela 1 dos *Anexos*), que puseram em evidência que o Lenvatinib é uma opção terapêutica promissora para este tipo de cancro, uma vez que apresenta um perfil de toxicidade aceitável e com o qual se obtêm boas taxas de resposta parcial (50%). Os efeitos adversos mais comuns foram hipertensão, fadiga, diarreia, diminuição do apetite, perda de

peso e proteinúria, que ocorreram em percentagens que variaram entre 39 e 64%. Efeitos de grau 3 e 4 ocorreram com frequências individuais inferiores a 10%.

#### **J. Ponatinib e Nintedanib**

O Ponatinib vai ser alvo de um ensaio clínico de fase II (NCT01838642) que tem como intuito avaliar a sua eficácia no tratamento do MTC avançado ou metastático, uma vez que é um potente inibidor do RET. O seu uso já se encontra aprovado para a terapêutica da LMC. A primeira avaliação de resultados está prevista para Março de 2016.

Está também previsto iniciar um ensaio de fase II para avaliar a eficácia e segurança do Nintedanib – um inibidor do VEGFR, PDGFR e FGFR – no tratamento do DTC e MTC refratários ao tratamento de primeira linha (NCT01788982).

#### **K. Regorafenib**

O Regorafenib é um MKI e um análogo fluorado do Sorafenib que, após ter sido avaliado num ensaio de fase I que envolveu doentes com tumores sólidos, não demonstrou eficácia no tratamento do DTC, uma vez que em nenhum doente com esta patologia se obteve uma resposta objetiva.<sup>8</sup>

#### **L. Gefitinib**

O Gefitinib, um inibidor do EGFR, foi alvo de um ensaio clínico de fase II que avaliou a sua eficácia em 27 doentes com carcinoma avançado da tiroide (todos os tipos histológicos) e cujos resultados foram pouco animadores: nenhum doente obteve resposta parcial, em 24% ocorreu doença estável por um período superior ou igual a 6 meses e a duração média da PFS foi apenas 3,7 meses. Assim podemos concluir que este TKI não tem atividade clínica significativa suficiente para ser usado em monoterapia.<sup>7</sup>

## **8.1.2. Inibidores seletivos das cinases (c-Src, BRAF, MEK, PI3K)**

### **A. Dasatinib**

Este TKI foi já aprovado pela FDA para o tratamento da LMC resistente ao Imatinib e da Leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+).<sup>22</sup>

Recentemente Chan et al.<sup>22</sup> conduziram um estudo pré-clínico, *in vitro* e *in vivo* (em modelo animal), que teve como intuito avaliar o efeito resultante da inibição da c-Src pelo Dasatinib no crescimento e metastização do carcinoma da tiroide. Os resultados obtidos foram animadores, pois demonstraram que este fármaco inibe a sinalização mediada pela c-Src – sendo o seu principal alvo a via FAK, mas não a Stat3, MAPK e PI3K/Akt –, diminui o crescimento e induz a interrupção do ciclo celular e a apoptose nas células neoplásicas da tiroide (resultados *in vitro*); além disso bloqueia o crescimento tumoral e a metastização (resultados *in vivo*). Desta forma o Dasatinib poderá constituir uma terapêutica antitumoral e antimetastática eficaz para o carcinoma da tiroide.

### **B. Vemurafenib**

O Vemurafenib é inibidor seletivo da mutação V600E do BRAF.<sup>8</sup> A sua eficácia e segurança no tratamento no PTC metastático ou irresssecável (positivo para a referida mutação) está a ser alvo de um ensaio clínico de fase II (NCT01286753), prevendo-se que a primeira análise de resultados ocorra em Novembro de 2014. Um outro ensaio (NCT01709292) vai avaliar a sua capacidade de alterar a fosforilação de ERK e o tamanho do tumor.

### **C. Dabrafenib**

O Dabrafenib é um inibidor da cinase BRAF com ação seletiva na sua forma mutante.<sup>51</sup>

Um ensaio de fase I que envolveu doentes com tumores sólidos incuráveis, permitiu concluir que este fármaco tem um perfil de segurança aceitável <sup>51</sup> e, além disso, verificou-se que de 9 doentes com PTC e mutação do BRAF incluídos neste estudo, 3 obtiveram uma resposta parcial, <sup>8</sup> o que sugere uma potencial atividade antitumoral neste tipo histológico. <sup>51</sup>

Atualmente encontram-se a decorrer dois estudos com o Dabrafenib (Tabela 3 dos *Anexos*).

#### **D. XL281**

Este fármaco é um inibidor seletivo das cinases da família RAF. <sup>4</sup> Num ensaio de fase I que envolveu 30 doentes com tumores sólidos, verificou-se doença estável em 5 doentes com PTC e em 2 doentes com CHT, mas nenhuma resposta parcial. Os efeitos adversos mais comuns foram fadiga, náuseas, diarreia e vômitos. <sup>8</sup>

#### **E. Selumetinib**

Como já referido nesta revisão, o Selumetinib é um inibidor seletivo do MEK, tendo alguns estudos *in vitro* demonstrado um efeito mais potente em células de PTC com a mutação V600E do BRAF e em algumas linhas celulares com mutação do RAS. <sup>52</sup>

Hayes et al. <sup>52</sup> conduziram um ensaio clínico de fase II para avaliar a eficácia, toxicidade e farmacodinâmica deste fármaco no tratamento do PTC refratário ao iodo radioativo. Os resultados obtidos permitiram concluir que a terapêutica com Selumetinib é bem tolerada, tendo como principais efeitos adversos (de todos os graus) o *rash*, fadiga, diarreia e edema periférico. Contudo, verificaram-se taxas de resposta objetiva baixas (RP de 3%). Apesar de não ser estatisticamente significativa, observou-se uma PFS mais prolongada em doentes com a mutação V600E do BRAF do que nos que não tinham esta mutação (33

semanas vs. 11 semanas), o que indica que o genótipo tumoral deve ser tido em conta em futuros estudos que envolvam este fármaco ou outros inibidores do MEK.

Ho et al.<sup>53</sup> publicaram os resultados de um estudo concluído recentemente (NCT00970359), cujo objetivo era determinar se o tratamento com Selumetinib (75mg 2id) aumentava a captação de iodo radioativo pelas lesões tumorais em doentes com DTC metastático. Dos 20 doentes avaliados, 12 (60%) obtiveram aumento da captação, dos quais 8 (66%) atingiram o limiar para iniciar tratamento com iodo radioativo. Destes, 5 (63%) tiveram resposta parcial ao tratamento e 3 (37%) doença estável. Além disso verificou-se uma redução média de 89% nos valores de tiroglobulina. Não ocorreram efeitos adversos graves relacionados com o Selumetinib, mas um doente desenvolveu uma síndrome mielodisplásica depois de mais de 51 semanas após receber iodo radioativo, que evoluiu para leucemia aguda. Os resultados apresentados permitiram inferir que o Selumetinib aumenta a captação e a retenção de iodo radioativo em doentes com carcinoma previamente radio-resistente.

## **F. Withanolides**

Withanolides são compostos naturais produzidos por diversas plantas da família *Solanaceae* e que são dotados de propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, citotóxicas, antineoplásicas e radio-sensibilizantes. O mais conhecido é o Withaferin A (WA), que demonstrou inibir a via de sinalização PI3K/Akt e induzir a apoptose em células de carcinoma da tiroide, bem como inibir o crescimento do MTC *in vivo*, através da supressão da fosforilação do RET e da inibição da secreção de calcitonina.<sup>54</sup>

Recentemente Cohen et al.<sup>55</sup> realizaram um estudo *in vitro* que avaliou a eficácia da associação de Withaferin A com Sorafenib contra as células de PTC e ATC, em comparação com o uso isolado destes fármacos. Os resultados obtidos demonstraram que esta combinação reduz a viabilidade celular de 50% (uso isolado dos fármacos) para 19% (uso combinado),

bem como induz significativamente a apoptose e a paragem do ciclo celular, embora este benefício seja mais marcado nas células de ATC. Além disso, é também responsável por causar uma regulação negativa das proteínas BRAF, c-raf e ERK. Esta atividade antitumoral combinada e sinérgica é conseguida com doses de Sorafenib mais baixas que as habitualmente utilizadas em monoterapia, permitindo uma potencial diminuição da sua toxicidade sem diminuição concomitante da eficácia no tratamento do cancro. São necessários estudos que avaliem este efeito sinérgico *in vivo*, bem como a eficácia e o perfil de toxicidade a longo prazo.

Apesar do WA ser o composto mais bem estudado deste grupo, tem havido interesse em avaliar o potencial de outros no tratamento do carcinoma da tiroide. Samadi et al.<sup>54</sup> conduziram um estudo *in vitro* que avaliou a atividade antitumoral de novos Withanolides no MTC, comparando-a com a do WA e de outros fármacos referidos nesta revisão – Axitinib, Vandetanib, Cabozantinib e Tanespimicina. Três desses novos compostos evidenciaram uma atividade potente contra as células de MTC, exercendo o seu efeito antiproliferativo através da indução da apoptose e da paragem do ciclo celular. Além disso, reduzem a ativação do RET e da via Akt/mTOR. Impõe-se a realização de estudos *in vivo* que avaliem o seu potencial clínico.

### **G. Everolimus e Temozolomida**

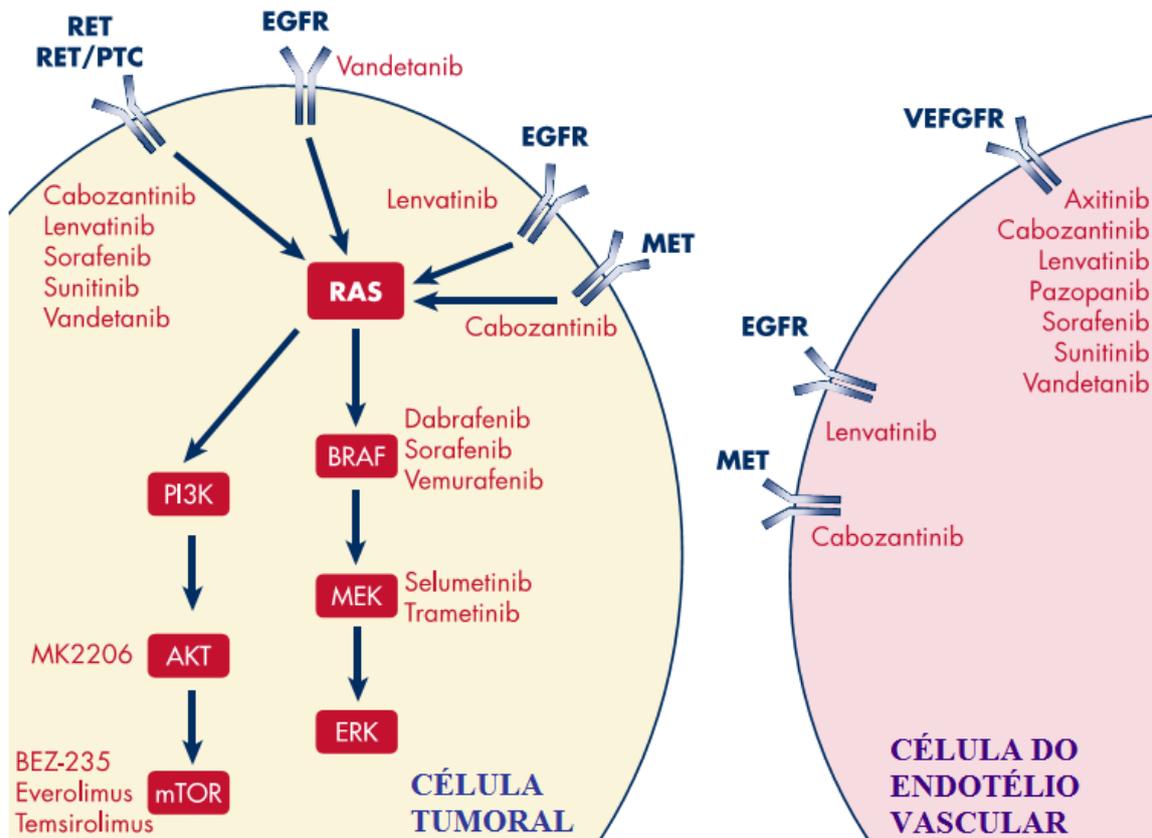
O Everolimus e o Temozolomida são inibidores da proteína cinase mTOR<sup>8</sup> e, como tal, poderão constituir um agente terapêutico promissor para o cancro da tiroide uma vez que, como já vimos, o alvo terapêutico faz parte de uma via de sinalização celular frequentemente alterada neste tipo de neoplasias.

Estudos *in vitro* puseram em evidência que o Everolimus apresenta atividade inibitória da proliferação de células neoplásicas de DTC, MTC e ATC.<sup>4,56</sup>

Um outro estudo, conduzido por Faggiano et al.<sup>56</sup> avaliou os efeitos *in vitro* e *in vivo* do Everolimus no MTC. O primeiro, realizado com duas linhas celulares de MTC, demonstrou que este fármaco tem capacidade de induzir a inibição da proliferação celular, aparentemente através da paragem do ciclo celular ou da indução da senescência (mas não interfere com a apoptose). O estudo *in vivo* foi realizado com dois doentes com MTC progressivo e metastático (metástases ganglionares e ósseas, estas últimas sintomáticas) que estavam sob terapêutica com octeótrido, tendo um deles recebido uma dose de 10mg/dia de Everolimus e o outro de 5mg/dia. Em ambos se obteve resposta à terapêutica, tendo-se verificado uma diminuição dos níveis séricos de calcitonina (diminuição de 86% no primeiro doente e de 42% no segundo) e ainda uma diminuição dos sintomas causados pelas metástases ósseas (sinal indireto de inibição das mesmas). Assim, é possível inferir que a combinação de Everolimus com octeótrido pode ser uma terapêutica antitumoral eficaz em doentes com MTC progressivo e metastático, pelo que devem ser realizados ensaios clínicos em maior escala para confirmar as potencialidades da mesma.

Resultados preliminares de um ensaio de fase II que avaliou a eficácia da associação de Temsirolimus (25mg/semana, via endovenosa) com Sorafenib (200mg 2id) em doentes com DTC, PTDC e ATC foram publicados recentemente sob a forma de *abstract*.<sup>8,57</sup> Dos 37 doentes selecionados para estudo, 22% obtiveram uma RP (38% num grupo de doentes não tratados previamente a quimioterapia) e 57% doença estável.

Atualmente estão em curso vários ensaios clínicos que avaliam a eficácia do Everolimus e do Temsirolimus em monoterapia e em associação com outros fármacos no tratamento destas neoplasias.



**Fig.3.** Inibidores das proteínas-cinases nas células tumorais e nas células do endotélio vascular (adaptado de Haugen et al. 2013<sup>8</sup>)

## 8.2 OUTROS FÁRMACOS COM AÇÃO ANTI-ANGIOGÊNICA

Para além dos TKIs que inibem os recetores do VEGF, existem outros agentes terapêuticos que inibem a angiogénese ou promovem a disrupção da vascularização tumoral já existente.

### 8.2.1. Talidomida e Lenalidomida

A Talidomida é um derivado do ácido glutâmico e é dotada de propriedades imunomoduladoras, anti-angiogénicas e teratogénicas, inibindo o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucinas, interferões, o VEGF e o FGF.<sup>4</sup>

A sua eficácia e toxicidade no tratamento do DTC e MTC rapidamente progressivos foram avaliadas num ensaio clínico de fase II, cujos resultados (Tabela 2 dos *Anexos*) demonstraram que o tratamento com Talidomida pode trazer benefício clínico a estes doentes. Contudo, os efeitos adversos surgidos em doentes previamente assintomáticos, levam a que não seja bem tolerado <sup>7</sup>: os mais comuns (grau 1 e 2) foram a fadiga (69%) e a neuropatia periférica (53%). Os efeitos de grau 3 incluíram infeções (11%), fadiga (8%), neuropatia periférica (6%), neutropenia (3%), derrame pericárdico (3%) e embolia pulmonar (3%).<sup>4,7</sup>

A Lenalidomida é um fármaco análogo do anterior, mas com maior potência e menos efeitos adversos. Está em curso um ensaio clínico de fase II que envolve doentes com DTC metastático refratário ao iodo radioativo (clinicaltrials.gov NCT00287287) cujos resultados preliminares foram publicados sob a forma de *abstract* por Ain et al. <sup>58</sup> Estes permitiram concluir que a terapêutica com Lenalidomida pode ser eficaz no DTC rapidamente progressivo e é bem tolerada: os efeitos de grau  $\geq 3$  mais comuns foram neutropenia (44%) e trombocitopenia (22%), ambos reduzidos com a diminuição da dose. <sup>7</sup>

## **8.3 FÁRMACOS DIRIGIDOS ÀS ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS**

### **8.3.1 Agentes desmetilantes (Azacitidina e Decitabina)**

Uma vez que a hipermetilação de genes é um mecanismo potencialmente envolvido na etiopatogenia do carcinoma da tiroide, surgiu o interesse em investigar a utilidade de agentes desmetilantes no tratamento do mesmo, tais como a Azacitidina e Decitabina. Em relação ao primeiro, foi realizado um ensaio de fase II cujos resultados nunca foram publicados (NCT00004062). Atualmente está a decorrer um ensaio clínico de fase II que avalia a capacidade da Decitabina para restaurar a captação de iodo radioativo pelas lesões metastáticas do PTC e FTC (NCT00085293).

### 8.3.2 Inibidores da desacetilase das histonas

São conhecidos vários fármacos que inibem a atividade da HDAC, dos quais três demonstraram ter algum efeito nas células de carcinoma da tiroide: Vorinostat, Romidepsina e Ácido Valpróico. Todos eles foram alvo de estudos pré-clínicos com resultados promissores, demonstrando que o Vorinostat induz a apoptose e a paragem no crescimento das células neoplásicas da tiroide e aumenta a sensibilização das mesmas ao tratamento com doxorubicina; a Romidepsina e o Ácido Valpróico aumentam a expressão genética do NIS e a captação de iodo radioativo; o último tem ainda a capacidade de induzir a apoptose e a paragem do ciclo celular.<sup>4,7</sup>

Contudo, os resultados de ensaios clínicos realizados posteriormente foram desanimadores, pois nenhum dos fármacos demonstrou capacidade para induzir uma resposta objetiva (RC ou RP).<sup>4,7</sup>

### 8.4 TIAZOLIDINEDIONAS

Os fármacos deste grupo são agonistas do recetor nuclear PPAR- $\gamma$ , cuja função está frequentemente desregulada no FTC,<sup>4</sup> como já referido.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a Rosiglitazona tem efeitos antiproliferativos e de rediferenciação e induz a apoptose e o aumento da expressão do NIS nas células de FTC<sup>4,59</sup>. Um ensaio clínico de fase II conduzido por Kebebew et al, permitiu concluir que este fármaco pode induzir a captação de iodo radioativo e reduzir os níveis séricos de tiroglobulina em alguns doentes com DTC, mas não permite obter nenhum tipo de resposta tumoral objetiva (pelos critérios RECIST).<sup>4,59</sup>

Dado o seu elevado risco cardiovascular, em 2010 a FDA restringiu o uso de Rosiglitazona aos doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 que não conseguem obter controlo da sua doença com outro fármaco.<sup>60</sup> Assim, Rosenbaum-Krumme et al.<sup>61</sup> realizaram um estudo

com a Pioglitazona em cinco doentes com DTC, com a expectativa de obter resultados semelhantes aos da Rosiglitazona. Contudo, isto não se verificou: não foi demonstrada a existência de rediferenciação e a maior parte dos doentes teve progressão da sua doença, quer em termos de volume tumoral, quer em termos metabólicos.<sup>61</sup>

## 8.5 BORTEZOMIB

O Bortezomib é um inibidor do proteasoma, tendo, por isso, a capacidade de interferir com as vias de sinalização intracelular inapropriadamente ativadas nas células neoplásicas.<sup>7</sup>

Estudos *in vitro* demonstraram que este fármaco inibe fortemente o crescimento de linhas celulares de MTC e ATC, mas as de DTC são menos sensíveis à sua ação. Além disso, o Bortezomib aumenta os níveis das proteínas supressoras tumorais p53 e p21 e apresenta uma ação sinérgica com a doxorrubicina bastante promissora.<sup>7</sup>

Recentemente Putzer et al.<sup>62</sup> conduziram o primeiro estudo que avaliou a eficácia do Bortezomib no tratamento de doentes com DTC progressivo, metastático ou inoperável e sem avides para o iodo radioativo. Os sete doentes incluídos receberam 3 ciclos de tratamento de Bortezomib numa dose de  $1,3\text{mg}/\text{m}^2$  (*bolus* endovenoso) nos dias 1, 4, 8 e 11, seguidos de 10 dias sem tratamento. A resposta clínica - avaliada por  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, doseamento dos níveis séricos de tiroglobulina e tomografia computadorizada - foi obtida em 4 doentes (57%) e manteve-se durante um período de tempo que variou entre 8 e 27 meses; o número de metástases diminuiu em dois doentes; num doente ocorreu diminuição dos níveis de tiroglobulina; Em dois doentes ocorreu uma diminuição do  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (*maximal standardized uptake value*) nas três metástases onde ele foi medido. Os efeitos adversos mais frequentes foram fadiga, leucopenia intermitente, trombocitopenia, anemia e neuropatia periférica. Estes resultados permitem concluir que o Bortezomib pode constituir uma opção terapêutica promissora e bem tolerada em doentes com DTC metastático e resistente ao iodo radioativo,

sendo necessário confirmar o seu benefício clínico com a realização de ensaios de larga escala.

## 8.6 TANESPIMICINA

A Tanespimicina é um fármaco inibidor da Hsp90 (*Heat shock protein*) e, dessa forma, causa uma diminuição da sinalização intracelular e do crescimento celular, e um aumento da morte celular, o que o torna um potencial agente terapêutico para diversas neoplasias. Estudos pré-clínicos demonstraram que inibe o crescimento de células do carcinoma da tireoide e induz um aumento da captação de iodo radioativo.<sup>7</sup>

## 8.7 ESTROGÉNIOS

Estudos *in vitro* têm demonstrado que as células da tireoide (normais e malignas) expressam recetores dos estrogénios e que estas hormonas podem ter um papel contributivo para o desenvolvimento do carcinoma da tireoide, promovendo o crescimento das células tumorais e a sua capacidade metastática.<sup>63</sup> Este achado pode explicar a razão da maior incidência desta doença no sexo feminino.

Partindo deste conhecimento, Greenman et al.<sup>63</sup> realizaram um outro estudo *in vitro* com células de MTC para avaliar o potencial efeito antiproliferativo de um novo derivado das isoflavonas (**cD-tBoc** – *carboxy-daidzein-tBoc*). Desta experiência resultaram várias conclusões: **1)** O Estradiol-17 $\beta$  (E2) aumenta a síntese de DNA e a proliferação das células de MTC, **2)** este efeito é atenuado quando as células são incubadas simultaneamente com antagonistas dos recetores de estrogénios (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ), sugerindo que o efeito proliferativo de E2 é mediado por estes, **3)** os agonistas dos recetores também aumentam a síntese de DNA, **4)** o cD-tBoc inibe a síntese de DNA e a proliferação celular e antagoniza o efeito

proliferativo de E2 e do agonista de ER $\beta$  (mas não do agonista de ER $\alpha$ ), inferindo-se que estes efeitos antiproliferativos são mediados por ER $\beta$ , 5) além disso, tem também a capacidade suprimir a atividade da creatina cinase (CK) – um marcador dos efeitos moduladores dos estrogénios no metabolismo energético celular – e de induzir a apoptose e a necrose. Daqui se depreende que, tanto o conhecimento do efeito proliferativo dos estrogénios nas células neoplásicas, como as propriedades antineoplásicas dos derivados das isoflavonas, podem ser utilizadas na criação de novos fármacos para o tratamento do MTC.

## **9. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO**

---

Após uma análise global dos resultados obtidos nos ensaios clínicos que têm vindo a ser realizados podemos verificar que o grande grupo dos inibidores das proteínas-cinases tem tido resultados muito promissores no tratamento do carcinoma avançado e metastático da tireoide. Além disso, os estudos continuam e o leque de novas moléculas com interesse terapêutico tem vindo a aumentar.

Contudo, apenas um deles, o Vandetanib, obteve aprovação pela FDA para o tratamento do MTC refratário ao tratamento convencional, após um ensaio clínico de fase III randomizado e duplamente cego. É também considerada uma potencial opção terapêutica para o DTC, mas são necessários mais estudos que demonstrem bons resultados em termos de eficácia e segurança.

No que diz respeito aos restantes fármacos deste grupo, os que permitiram obter uma PFS de maior duração foram o Axitinib e o Sorafenib. O Sunitinib foi o único que permitiu obter resposta completa (pelos critérios RECIST) num doente incluído num ensaio de fase II.

<sup>41</sup> Alguns deles tiveram resultados desapontantes em termos de eficácia, com taxas de resposta parcial baixas ou mesmo nulas, nomeadamente, o Imatinib, o Gefitinib, Regorafenib, o

XL281 e o Selumetinib. Este último demonstrou, contudo, conseguir aumentar a captação de iodo radioativo em doentes com DTC previamente radio-resistente.

Como seria de esperar, todos eles provocam efeitos adversos que, na maioria dos casos, são atenuados com a redução da dose ou interrupção da terapêutica. Em termos gerais, os mais frequentes foram diarreia, náuseas, anorexia, fadiga, *rash* cutâneo, hipertensão e citopenias. Mais raramente ocorreram efeitos de elevada gravidade e que implicam uma monitorização mais apertada, tais como ICC, prolongamento do intervalo QTc (particularmente com o Vandetanib), arritmias cardíacas, perfuração ou fístulas entéricas, alteração da função hepática, hemorragias, proteinúria, disfunção neurológica e, ainda, neoplasia de células escamosas.<sup>8</sup>

O Dasatinib, o Everolimus e os Withanolides, também eles inibidores de proteínas-quinases, têm demonstrado resultados animadores em estudos pré-clínicos.

Em relação aos outros grupos farmacológicos referidos nesta revisão, a investigação tem sido um pouco mais limitada, mas foram obtidos bons resultados em termos de eficácia e segurança com o uso de Lenalidomida e do Bortezomib no tratamento do DTC. A Tanespimicina e os derivados das isoflavonas demonstraram ter potencial terapêutico em estudos *in vitro*. Os ensaios clínicos que envolveram os inibidores da HDAC e a Pioglitazona tiveram resultados desapontantes.

Embora os fármacos tenham tido resultados promissores nos ensaios clínicos quando usados em monoterapia, verifica-se que não foram suficientemente eficazes a ponto de eliminar completamente os carcinomas localmente avançados ou metastáticos. A incapacidade de induzirem respostas completas e a evidência do surgimento de resistências a estes fármacos tem levado à necessidade de investigar potenciais associações entre eles ou com as terapêuticas convencionais, à semelhança do que já se tem vindo a fazer noutro tipo de neoplasias, de forma a melhorar o prognóstico dos doentes.<sup>8,13</sup> As estratégias que têm vindo a

ser utilizadas são 1) combinação de inibidores de mediadores da via MAPK (BRAF, MEK) com inibidores da via PI3K (Akt, mTOR), com o objetivo de obter um efeito sinérgico na inibição da proliferação e, simultaneamente, ultrapassar os mecanismos de resistência e 2) inibição sequencial ao longo da via MAPK, inibindo simultaneamente o BRAF e o MEK ou o BRAF e o EGFR.<sup>8</sup> Alguns dos ensaios clínicos que avaliam essas mesmas associações têm vindo a ser referidos ao longo deste trabalho e estão listados na Tabela 3 dos *Anexos*.

Apesar da crescente inovação que se tem verificado nesta área e das potencialidades das inúmeras opções terapêuticas aqui referidas, os novos fármacos (particularmente os inibidores das proteínas cinases) devem ser usados de forma muito criteriosa e reservados apenas para casos de doença metastática ou loco-regional irrissecável, com rápida progressão apesar da terapêutica convencional. Nestes casos, a primeira opção a ter em consideração é a de incluir estes doentes em ensaios clínicos.<sup>8</sup>

Contudo, tem-se verificado um aumento da prescrição dos TKIs (em particular do Vandetanib, Sorafenib, Sunitinib e Pazopanib) fora do contexto de ensaios clínicos, que se deve principalmente à falta de ensaios clínicos adequados, à dificuldade do doente para viajar para o local de realização do ensaio, à ausência de características que o tornem elegível para a participação, problemas de cobertura de seguro, ou devido à decisão do próprio doente de não querer participar.<sup>32</sup> Perante isto, torna-se necessário desenvolver um plano de monitorização da segurança do tratamento e de reavaliação da doença,<sup>8</sup> sendo que apenas os médicos experientes no tratamento do carcinoma avançado da tiroide e no uso destes novos fármacos devem tomar a decisão de iniciar uma terapêutica, de forma a evitar que os riscos da mesma superem os benefícios.<sup>32</sup>

Para além das características acima referidas, os doentes qualificados para o tratamento *off-label* devem ter um bom *performance status* e não podem ter história de falta de adesão à terapêutica ou ser considerados como tendo elevado risco para os efeitos adversos destes

fármacos (como, por exemplo, ter hipertensão não controlada, ter patologia em locais de potencial risco de desenvolvimento de fístulas ou hemorragia).<sup>32</sup>

Antes de iniciar o tratamento é indispensável a obtenção do consentimento informado do doente. Deve também fazer-se uma avaliação da função cardiovascular, hepática e renal e documentar as características basais do doente em termos de sintomatologia e valores laboratoriais, de forma a criar um termo de comparação para que seja possível avaliar a progressão das mesmas após o início do tratamento. Para isso, Carhill et al.<sup>32</sup> criaram um registo de monitorização dos efeitos adversos associados aos TKIs (Fig. 1 dos *Anexos*) e sugeriram um conjunto de estudos que devem ser realizados antes e depois do início da terapêutica (mensalmente nos primeiros 3 meses e depois a cada 2-3 meses): Hemograma completo, eletrólitos, azoto ureico, creatinina, glicémia, bilirrubina total, cálcio, magnésio, fósforo, albumina, TGP, TGO, LDH, tempo de protrombina, INR, TSH/T4 livre, sumária de urina,  $\beta$ -HCG (para mulheres em idade fértil) e eletrocardiograma.

Os doentes com história de ICC devem também realizar periodicamente um ecocardiograma e a determinação da fração de ejeção ventricular e, se surgirem manifestações clínicas durante o tratamento com TKI (em especial com o Sunitinib), recomenda-se a interrupção do mesmo. Esta é também a medida recomendada quando ocorre proteinúria de grau 4 (CTCAE) e toxicidade hepática de grau 3 ou 4.<sup>32</sup>

Uma vez que a hipertensão é um efeito adverso bastante frequente, recomenda-se que a tensão arterial seja controlada antes de iniciar o TKI, de forma a conseguir valores máximos de 140/90mmHg e reavaliada uma semana depois. Se esse objetivo não for atingido, pode controlar-se com medicamentos anti-hipertensores. A sua monitorização posterior deverá ser diária até se atingirem os valores pretendidos, altura a partir da qual se recomenda uma avaliação mensal.<sup>32</sup>

A monitorização pode ainda contemplar outros estudos e/ou frequência de realização dos mesmos, que depende do TKI escolhido para a terapêutica, uma vez que a prevalência e tipo de reações adversas diferem entre eles.<sup>32</sup>

Todos os TKIs induzem hipotireoidismo, sendo frequentemente necessário aumentar a dose de levotiroxina e monitorizar regularmente a função tiroideia.<sup>32</sup>

Para além dos efeitos adversos é importante ter em conta que estes medicamentos são maioritariamente metabolizados pelo citocromo P4503A4 e, dessa forma, estão sujeitos a interações farmacológicas que diminuam ou aumentem as suas concentrações plasmáticas e efeitos, pelo que é fundamental conhecer a medicação habitual de cada doente.<sup>32</sup>

A aplicação sistemática desta abordagem aos doentes submetidos a tratamento com TKIs vai permitir uma melhor monitorização e segurança dos mesmos, promovendo a adesão à terapêutica, melhores resultados e melhor qualidade de vida.

Em suma, nos últimos anos têm sido feitos progressos significativos no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do carcinoma diferenciado e medular da tiroide, baseado no conhecimento da patogenia do mesmo. O uso das novas terapêuticas deve ser feito em contexto de ensaios clínicos. Se tal não for possível, a decisão de iniciar a prescrição *off-label* dos mesmos deve ser feita por um médico com experiência nessa área, e deve assegurar-se uma adequada monitorização da segurança e reavaliação clínica dos doentes, com especial atenção aos potenciais efeitos tóxicos. Espera-se que, no futuro, os resultados dos ensaios clínicos em curso permitam a aprovação de mais fármacos, de forma a aumentar o leque de armas terapêuticas e aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos que sofrem destas patologias.

## **10. AGRADECIMENTOS**

---

Ao meu orientador, Dr. Francisco Carrilho, e co-orientadora, Prof<sup>a</sup> Doutora Leonor Gomes, do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), E.P.E., pelo contributo para a realização deste trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Helena Donato, Diretora do Serviço de Documentação da Biblioteca do CHUC, pelo auxílio prestado na pesquisa bibliográfica, e às Técnicas de Referência do mesmo serviço, D. Catarina Lopes, D. Elvira Rafael e D. Conceição Pratas, pela ajuda na obtenção dos artigos.

À minha amiga Sara Lopes, pelas dicas e partilha de experiências e conhecimentos.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: a systematic review. *Drugs*. 2012;72(1):67-85
2. International Agency for Research on cancer. GLOBOCAN 2008. [consultado em 16 Agosto de 2013]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>
3. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004
4. Liebner DA, Shah MH. Thyroid cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(5):173-95
5. Verburg FA, Brans B, Mottaghy FM. Molecular nuclear therapies for thyroid carcinoma. *Methods*. 2011;55(3):230-7
6. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):955-69.
7. Perez CA, Santos ES, Arango BA, Raez LE, Cohen EE. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer. *Head Neck*. 2012;34(5):736-45
8. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(3):439-55. [61]
9. Hunt JL, editor. *Molecular Pathology of Endocrine Diseases*. New York: Springer; 2010
10. Koh YW, Shah MH, Agarwal K, McCarty SK, Koo BS, Brendel VJ, et al. Sorafenib and Mek inhibition is synergistic in medullary thyroid carcinoma in vitro. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(1):29-38
11. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Colaci M, Santarpia L, et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(2):97-104.
12. Almeida MQ, Hoff AO. Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(3):229-34.
13. Castellone MD, Carlomagno F, Salvatore G, Santoro M. Receptor tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res & Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):1023-38.

14. Lanzi C, Cassinelli G, Nicolini V, Zunino F. Targeting RET for thyroid cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(3):297-309.
15. Scitable, Nature Education. RTK. [consultado em 18 de Março de 2013]. Disponível em: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/rtk-14050230>
16. Cassol CA, Asa SL. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagnostic Histopathology.* 2011;17:124-139.
17. Tamburrino A, Molinolo AA, Salerno P, Chernock RD, Raffeld M, Xi L, et al. Activation of the mTOR pathway in primary medullary thyroid carcinoma and lymph node metastases. *Clin Cancer Res.* 2012;18(13):3532-40
18. Liu D, Hou P, Liu Z, Wu G, Xing M. Genetic alterations in the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway confer sensitivity of thyroid cancer cells to therapeutic targeting of Akt and mammalian target of rapamycin. *Cancer Res.* 2009;69(18):7311-9
19. Romagnoli S, Moretti S, Voce P, Puxeddu E. Targeted molecular therapies in thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1061-73.
20. Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and Clinico-Pathological Features in Human Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:54
21. Grabowski P, Briest F, Baum RP, Zaknun JJ, Kulkarni HR, Zeitz M, et al. Vandetanib therapy in medullary thyroid cancer. *Drugs Today (Barc).* 2012;48(11):723-33
22. Chan CM, Jing X, Pike LA, Zhou Q, Lim DJ, Sams SB, et al. Targeted inhibition of Src kinase with dasatinib blocks thyroid cancer growth and metastasis. *Clin Cancer Res.* 2012;18(13):3580-91
23. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2008;8(1):83-95
24. Catalano MG, Poli R, Pugliese M, Fortunati N, Boccuzzi G. Emerging molecular therapies of advanced thyroid cancer. *Mol Aspects Med.* 2010;31(2):215-26
25. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1600-8

26. National Cancer Institute. Clinical Trials - Imaging Response Criteria. [consultado em 22 de Julho de 2013]. Disponível em: <http://imaging.cancer.gov/clinicaltrials/imaging>
27. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):767-72
28. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms. [consultado em 22 de Julho de 2013]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/dictionary>
29. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905
30. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2664-71
31. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41
32. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):31-42
33. Walsh S, Prichard R, Hill AD. Emerging therapies for thyroid carcinoma. *Surgeon*. 2012;10(1):53-8
34. Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martínez-Trufero J, Vaz MA, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(2):209-16.
35. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714-9.
36. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1675-84.
37. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):923-31

38. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2323-30.
39. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):315-22
40. Piscazzi A, Costantino E, Maddalena F, Natalicchio MI, Gerardi AM, Antonetti R, et al. Activation of the RAS/RAF/ERK signaling pathway contributes to resistance to sunitinib in thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E898-906
41. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5260-8.
42. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(1):31
43. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3794-801.
44. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962-72
45. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2660-6
46. Cabanillas ME, Brose MS, Ramies DA, Lee Y, Miles D, Sherman SI. Antitumor activity of cabozantinib (XL184) in a cohort of patients with differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl):5547 (*ASCO Meeting Abstract*).  
Poster available at [http://www.exelixis.com/sites/default/files/2012-06-02\\_30659%20Cabanillas\\_poster\\_FINAL\\_5547\\_a.pdf](http://www.exelixis.com/sites/default/files/2012-06-02_30659%20Cabanillas_poster_FINAL_5547_a.pdf)

47. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, 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(29):4708-13
48. De Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3466-9
49. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):215-20
50. Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, Licitra LF, Pacini F, Martins R, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol.* 2011;29:5503 (*ASCO Meeting Abstract*).
51. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1893-901. (*Abstract*)
52. Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, Krzyzanowska MK, Chung CH, Murphy BA, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2056-65
53. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013 Feb 14;368(7):623-32. (*Abstract*)
54. Samadi AK, Bazzill J, Zhang X, Gallagher R, Zhang H, Gollapudi R, et al. Novel withanolides target medullary thyroid cancer through inhibition of both RET phosphorylation and the mammalian target of rapamycin pathway. *Surgery.* 2012;152(6):1238-47
55. Cohen SM, Mukerji R, Timmermann BN, Samadi AK, Cohen MS. A novel combination of withaferin A and sorafenib shows synergistic efficacy against both papillary and anaplastic thyroid cancers. *Am J Surg.* 2012;204(6):895-900
56. Faggiano A, Ramundo V, Dicitore A, Castiglioni S, Borghi MO, Severino R, et al. Everolimus is an active agent in medullary thyroid cancer: a clinical and in vitro study. *J Cell Mol Med.* 2012;16(7):1563-72

57. Sherman EJ, Ho AL, Fury MG, Baxi SS, Haque S, Korte SH, et al. A phase II study of temsirolimus/sorafenib in patients with radioactive iodine (RAI)-refractory thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl):5514 (*ASCO Meeting Abstract*).
58. Ain KB, Lee C, Holbrook KM. Phase II study of lenalidomide in distantly metastatic, rapidly progressive, and radioiodine-unresponsive thyroid carcinomas: preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26S:6027 (*Abstract*)
59. Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, Woeber KA, Hawkins R, Greenspan FS. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(9):953-6 (*Abstract*)
60. U.S. Food and drug administration. FDA Drug Safety Communication: Updated Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) to Restrict Access to Rosiglitazone-containing Medicines including Avandia, Avandamet, and Avandaryl. [consultado em 16 Agosto de 2013]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm255005.htm>
61. Rosenbaum-Krumme SJ, Bockisch A, Nagarajah J. Pioglitazone therapy in progressive differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin*. 2012;51(4):111-5 (*Abstract*)
62. Putzer D, Gabriel M, Kroiss A, Madleitner R, Eisterer W, Kendler D, et al. First experience with proteasome inhibitor treatment of radioiodine nonavid thyroid cancer using bortezomib. *Clin Nucl Med*. 2012;37(6):539-44.
63. Greenman Y, Grafi-Cohen M, Sharon O, Knoll E, Kohen F, Stern N, et al. Anti-proliferative effects of a novel isoflavone derivative in medullary thyroid carcinoma: an in vitro study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(3-5):256-61
64. Ravaud A, de la Fouchardière C, Asselineau J, Delord JP, Do Cao C, Niccoli P, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist*. 2010;15(2):212-3 (*Abstract*)
65. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058-69
66. [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)

# **ANEXOS**

**Tabela 1 – Resultados dos ensaios clínicos dos inibidores das proteínas-quinases no tratamento do carcinoma da tireoide**

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
Vandetanib	VEGFR EGFR RET	Leboulleux et al. (2012) <sup>29</sup>	Fase II	DTC	145	300mg id	RP: 8 (vs. 5% placebo)	CD: 57 (vs. 42 placebo)	NA	11.1 (vs. 5.9 placebo)	Prolongamento QTc Diarreia Astenia Fadiga
		Wells et al. (2010) <sup>27</sup>	Fase II	MTC hereditário	30	300mg id	RP: 20	DE: 53 CD: 73	3	27.9	Diarreia Náuseas Hipertensão Vômitos Fadiga
		Robinson et al. (2010) <sup>30</sup>	Fase II	MTC hereditário	19	100mg id	RP: 16	DE: 53 CD: 68	16	NA	Fraqueza muscular Hipertensão Mialgia Feocromocitoma Prolongamento do QTc Diplopia Distúrbios visuais
		Wells et al. (2011) <sup>31</sup>	Fase III	MTC	331	300mg id	RP: 45 (vs. 13% placebo)	CD: 87 (vs. 71 placebo)	NA	30.5 (vs. 19.3 placebo)	Diarreia Hipertensão Prolongamento QTc

Tabela 1 - continuação

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
Sorafenib	VEGFR RET BRAF c-KIT	Gupta-Abramson et al. (2008) <sup>35</sup>	Fase II	DTC MTC ATC	T=30 27 DTC 1 MTC 2 ATC	400mg 2id	RP: 23	DE: 53 CD: 77	3	T: 19.8 DTC: 21	Hipertensão Rash SMP Perda de peso Diarreia
		Kloos et al. (2009) <sup>36</sup>	Fase II	PTC	41	400mg 2id	RP: 15	DE: 56	12	15	SMP Dor ME Fadiga
		Hoftijzer et al. (2009) <sup>37</sup>	Fase II	DTC	32	400mg 2id	RP: 25	DE: 34 CD: 59	22	14.5	SMP Hipertensão Perda de peso EAM ICC
		Lam et al. (2010) <sup>38</sup>	Fase II	MTC	16	400mg 2id	RP: 6	DE: 56	NA	17.9	SMP Diarreia Hipertensão Infeção
		Ahmed et al. (2011) <sup>39</sup>	Fase II	DTC MTC	T=34 19 DTC 15 MTC	400mg 2id	RP: 15	DE: 74	12	NA	SMP Fadiga HS ao fármaco Infeção
		Capdevila et al. (2012) <sup>34</sup>	Estudo retrospectivo	DTC MTC ATC	T=34 16 DTC 15 MTC 3 ATC	400mg 2id	<b>RP T: 32</b> DTC: 19 MTC: 47 ATC: 33	<b>T (DE): 41</b> DTC: 50 MTC: 40 ATC: 0 <b>T (CD): 73</b>	<b>DTC: 25</b> <b>MTC: 7</b> <b>ATC: 66</b>	<b>T: 10.5</b> <b>DTC: 13.5</b> <b>MTC: 10.5</b> <b>ATC: 4.4</b>	SMP Diarreia Fadiga Alopecia

**Tabela 1 - continuação**

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau $\geq 3$ CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD $\geq 6M$ (%)	PD (%)		
<b>Sunitinib</b>	VEGFR RET PDGFR c-KIT	Cohen et al. (2008) <sup>4,7</sup>	Fase II	DTC MTC	T=43 37 DTC 6 MTC	50mg id durante 4S; 2S de intervalo	<b>DTC</b> RP: 13 <b>MTC</b> RP: 0	<b>DTC</b> DE: 68 <b>MTC</b> DE: 83	<b>DTC: 10</b> <b>MTC: 17</b>	NA	Neutropenia Hipertensão Trombocitopenia SMP
		Goulart et al. (2008) <sup>7</sup>	Fase II	DTC MTC	T=18 15 DTC 3 MTC	37.5 mg id	SA	SA	SA	NA	Citopenias Fadiga SMP HGI
		De Souza et al. (2010) <sup>4</sup>	Fase II	MTC	25	50mg id durante 4S; 2S de intervalo	35	DE: 57	NA	7	Linfopenia Neutropenia SMP Mucosite
		Ravaud et al. (2010) <sup>4,64</sup>	Fase II	MTC	15	50mg id durante 4S; 2S de intervalo	33	NA (DE $\geq 12S$ : 27)	NA	NA	Complicações cardíacas
		Carr et al. (2010) <sup>41</sup>	Fase II	DTC MTC	T=35 28 DTC 7 MTC	37.5 mg id	T: 31 RP: 28 RC: 3	DE: 37  (DE $\geq 3M$ : 46; CD $\geq 3M$ : 77)	17	12.8	Neutropenia Leucopenia SMP Diarreia Fadiga

**Tabela 1 - continuação**

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
Motesanib	VEGFR PDGFR c-KIT	Sherman et al. (2008) <sup>42</sup>	Fase II	DTC	93	125mg id	RP: 14	DE: 35 (DE global: 67)	8	10	Hipertensão Diarreia Dor abdominal Perda de Peso Fadiga Anorexia
		Schlumberger et al. (2009) <sup>43</sup>	Fase II	MTC	91	125mg id	RP: 2	DE: 48 (DE global: 81)	8	12	Diarreia Hipertensão Fadiga Toxicidade vesical Astenia
Pazopanib	VEGFR PDGFR c-KIT	Bible et al. (2010) <sup>1,44</sup>	Fase II	DTC	37	800mg id	RP: 49	NA	NA	11.7	Elevação da TGP HGI baixa Hipertensão Perda de peso Perfuração do cólon Diarreia Dor torácica Dor abdominal Mucosite oral

Tabela 1 - continuação

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau $\geq 3$ CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD $\geq 6M$ (%)	PD (%)		
Cabozantinib	VEGFR c-MET c-KIT RET	Kurzrock et al. (2011) <sup>45</sup>	Fase I	MTC	37	“Escalada de dose” (13 níveis de dose com 2 esquemas de administração diferentes)	RP: 29	DE: 41 CD: 68	NA	NA	SMP Fadiga Elevação da lipase Diarreia Elevação da amilase
		Cabanillas et al. (2012) <sup>46,65</sup>	Fase II	DTC	15	140mg id	RP:53	DE: 40 CD: 73	0	NA	Diarreia Aumento da lipase Hipertensão SMP
Axitinib	VEGFR PDGFR c-KIT	Cohen et al. (2008) <sup>4,47</sup>	Fase II	DTC MTC ATC	T=60 45 DTC 11 MTC 2 ATC 2 (outro)	5mg 2id	RP T: 30 DTC: 23 MTC: 3 ATC: 2	NA DE $\geq 16S$ T (DE): 38 DTC: 32 MTC: 5 ATC: 0	7	18.1	Hipertensão Proteinúria Fadiga

Tabela 1 - continuação

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
Imatinib	RET PDGFR c-KIT	De Groot et al. (2007) <sup>4,48</sup>	Fase II	MTC	15	600 mg id	RP: 0	DE: 27	7 (aos 12 M)	NA	Hipotireoidismo Edema da mucosa da laringe Rash Fadiga Náuseas Vômitos Trombocitopenia
		Frank-Raue et al. (2007) <sup>4,49</sup>	Fase II	MTC	9	600 mg id	RP: 0	DE: 67	Aos 6M: 11 Aos 12M: 44	6	Nenhum
Lenvatinib	VEGFR FGFR PDGFR c-KIT RET	Sherman et al. (2011) <sup>50,65</sup>	Fase II	DTC	58	24mg id	RP: 50	DE: 26	NA	12.6	Proteinúria Fadiga Diarreia Hipertensão Perda de peso Diminuição apetite

**Tabela 1 - continuação**

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
Selumetinib	MEK	Hayes et al. (2012) <sup>52</sup>	Fase II	PTC	39	100mg 2id	RP: 3	DE: 36	28	8	Rash Fadiga Diarreia Edema periférico

RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.  
 CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*  
 CD – controlo da doença, DE – doença estável, Dor ME – dor músculo-esquelética, EAM – Enfarte agudo de miocárdio, FA – fibrilhação auricular, FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda, HGI – hemorragia gastrointestinal, HS – Hipersensibilidade, ICC – insuficiência cardíaca congestiva, M – Meses, NA – não avaliada, PD – progressão da doença, PFH – provas de função hepática, PFS - *progression-free survival*, RC – resposta completa, RP – resposta parcial, S – semanas, SA – permanece sob avaliação, SMP - Síndrome mão-pé (*rash* palmo-plantar), T – Total (todos os tipos histológicos), TGP – transaminases glutâmico-pirúvica

**Tabela 2 – Resultados dos ensaios clínicos da Talidomida e Lenalidomida no tratamento do carcinoma da tireoide**

Fármaco	Alvo terapêutico	Referências	Ensaio clínico	Tipo histológico	Nº de doentes	Dose de fármaco	Critérios RECIST (melhor resposta obtida)			Duração média da PFS (meses)	Efeitos adversos graves (grau ≥3 CTCAE)
							Resposta objetiva (%)	DE e CD ≥6M (%)	PD (%)		
<b>Talidomida</b>	VEGF	Ain et al. (2007) <sup>1,4,7</sup>	Fase II	DTC MTC	36	200-800 mg id	RP: 18	DE: 32	50	NA	Infeções Fadiga Neuropatia periférica Neutropenia Derrame pericárdico Embolia pulmonar
<b>Lenalidomida</b>	VEGF	Ain et al. (2008) <sup>1,4,7</sup> <i>Resultados preliminares</i>	Fase II	DTC	21	25mg id	RP: 22	DE: 44	NA	12.6	Neutropenia Trombocitopenia

RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CD – controlo da doença, DE – doença estável, M – Meses, NA – não avaliada, PD – progressão da doença, PFS - *progression-free survival*, RC – resposta completa, RP – resposta parcial

**Tabela 3 - Ensaios Clínicos em curso dos novos fármacos usados no tratamento do carcinoma bem diferenciado e medular da tireoide <sup>66</sup>**

<b>Fármaco</b>	<b>Tipo histológico</b>	<b>Fase</b>	<b>Título</b>	<b>Estado atual</b>	<b>Nº de identificação</b>
<b>Vandetanib</b>	MTC	IV	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01496313
	DTC	III	Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer	<i>Not yet recruiting</i>	NCT01876784
	MTC	III	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01298323
	MTC hereditário	I/II	Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT00514046
<b>Vandetanib + Bortezomib</b>	MTC	I/II	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade(Registered Trademark)), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid carcinoma	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00923247
<b>Sorafenib</b>	DTC	III	Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00984282
	MTC	II	Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00390325
<b>Sorafenib + Temsirolimus</b>	NE	II	Combination of Temsirolimus and Sorafenib in the Treatment of Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01025453
<b>Sorafenib + Everolimus</b>	NE	II	Evaluating the Combination of Everolimus and Sorafenib in the Treatment of Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01141309

<b>Sunitinib</b>	DTC MTC	II	Sunitinib Malate in Treating Patients With Iodine-Refractory Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00519896
	DTC MTC	II	Sunitinib in Treating Patients With Thyroid Cancer That Did Not Respond to Iodine I 131 and Cannot Be Removed by Surgery	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00381641
	DTC	II	Sutent Adjunctive Treatment of Differentiated Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00668811
<b>Pazopanib</b>	DTC	I	Iodine I 131 and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent and/or Metastatic Thyroid Cancer Previously Treated With Iodine I 131 That Cannot Be Removed By Surgery	<i>Recruiting</i>	NCT01413113
	NE	II	Phase II Study of the Optimal Scheme of Administration of Pazopanib in Thyroid Carcinoma	<i>Not yet recruiting</i>	NCT01813136
	DTC MTC	II	Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT00625846
<b>Pazopanib + Trametinib<sup>1</sup></b>	DTC	I	Phase 1 Study of Pazopanib With GSK1120212 in Advanced Solid Tumors, Enriched With Patients With Differentiated Thyroid Cancer, Soft-tissue Sarcoma, and Cholangiocarcinoma	<i>Recruiting</i>	NCT01438554
<b>Cabozantinib</b>	MTC	IV	A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer	<i>Not yet recruiting</i>	NCT01896479
	MTC	III	Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00704730
	DTC	II	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01811212
	NE	I	Cabozantinib in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors	<i>Recruiting</i>	NCT01709435
<b>Axitinib</b>	NE	II	Study Of AG-013736 In Patients With 131I-Refractory Thyroid Cancer	<i>Completed</i>	NCT00389441

				<i>(sem resultados publicados)</i>	
<b>Imatinib</b>	NE	I/II	Imatinib in Combination With Dacarbazine and Capecitabine in Medullary Thyroid Carcinoma	<i>Completed (sem resultados publicados)</i>	NCT00354523
<b>Lenvatinib</b>	DTC	III	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01321554
	DTC MTC	II	Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00784303
	NE	II	A Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01728623
<b>Ponatinib</b>	MTC	II	Ponatinib for Advanced Medullary Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01838642
<b>Nintedanib</b>	DTC MTC	II	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer	<i>Not yet recruiting</i>	NCT01788982
<b>Vemurafenib</b>	PTC	II	A Study of RO5185426 (Vemurafenib) in Patients With Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid Cancer Positive for the BRAF V600 Mutation	<i>Active, not recruiting</i>	NCT01286753
	PTC	II	Vemurafenib Neoadjuvant Trial in Locally Advanced Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01709292
<b>Dabrafenib</b>	PTC		Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436	<i>Recruiting</i>	NCT01534897
<b>Dabrafenib + Trametinib<sup>1</sup></b>	DTC	II	Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01723202
<b>Selumetinib</b>	DTC	II	Study Comparing Complete Remission After Treatment With	<i>Not yet</i>	NCT01843062

			Selumetinib/Placebo in Patient With Differentiated Thyroid Cancer	<i>recruiting</i>	
	PTC	II	AZD6244 in Treating Patients With Papillary Thyroid Cancer That Did Not Respond to Radioactive Iodine	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00559949
<b>Everolimus</b>	NE	II	Everolimus in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01164176
	NE	II	RAD001 for Patients With Radioiodine Refractory Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT00936858
<b>Everolimus + Pasereótid<sup>2</sup></b>	MTC	II	SOM230 Alone or in Combination With RAD001 in Patients With Medullary Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01625520
	DTC MTC	II	A Trial of Pasireotide and Everolimus in Adult Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated and Medullary Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01270321
<b>Lenalidomida</b>	DTC	II	REVLIMID® (Lenalidomide) for Therapy of Radioiodine-Unresponsive Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00287287
<b>Lenalidomida + Cediranib<sup>3</sup></b>	DTC	I/II	Cediranib Maleate With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Thyroid Cancer	<i>Recruiting</i>	NCT01208051
<b>Decitabina</b>	DTC	II	Decitabine in Treating Patients With Metastatic Papillary Thyroid Cancer or Follicular Thyroid Cancer Unresponsive to Iodine I 131	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00085293
<b>Ácido Valpróico</b>	DTC	II	A Phase II Trial of Valproic Acid in Patients With Advanced Thyroid Cancers of Follicular Cell Origin	<i>Recruiting</i>	NCT01182285
<b>Pioglitazona</b>	DTC	II	Pioglitazone in Follicular or Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancers	<i>Recruiting</i>	NCT01655719
<b>Bortezomib</b>	NE	II	Bortezomib in Treating Patients With Metastatic Thyroid Cancer That Did Not Respond to Radioactive Iodine Therapy	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00104871
<b>Tanespimicina</b>	DTC MTC	II	Tanespimycin in Treating Patients With Inoperable Locoregionally Advanced or Metastatic Thyroid Cancer	<i>Active, not recruiting</i>	NCT00118248

---

NE – Não especificado

1 - Inibidor do MEK

2 – Análogo da somatostatina

3 - Inibidor do VEGFR-1, -2 e -3

---

PATIENT USE ONLY (please check if you have had one or more of the following symptoms):									
<input type="checkbox"/>	Rash (on skin or hands/feet)	<input type="checkbox"/>	Burning of the mouth	<input type="checkbox"/>	Fever	<input type="checkbox"/>	Shortness of Breath	<input type="checkbox"/>	Hoarseness
<input type="checkbox"/>	Increased Blood Pressure	<input type="checkbox"/>	Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/>	Diarrhea	<input type="checkbox"/>	Weakness/Fatigue	<input type="checkbox"/>	Weight loss
Patient Signature _____			Print Name _____						
PHYSICIAN USE ONLY:									
Toxicity	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4				
ANOREXIA	No	<input type="checkbox"/> Loss of appetite, without alterations in eating	<input type="checkbox"/> Oral intake altered without sig wt loss	<input type="checkbox"/> Assoc w/ sig wt loss; requires IVF/TPN/TF; inadequate oral intake	<input type="checkbox"/> Life threatening				
BLEEDING	No	<input type="checkbox"/> Mild; No Intervention	<input type="checkbox"/> Sxs, gross bleeding; intervention needed	<input type="checkbox"/> Transfusion, interventional radiology, OR, hemostasis	<input type="checkbox"/> Life threatening				
DIARRHEA	No	<input type="checkbox"/> Increase <4 stools/day over baseline	<input type="checkbox"/> Increase of 4-6 stools/day over BL; not interfere w/ADLs; IV fluids < 24 hrs	<input type="checkbox"/> Increase of $\geq 7$ stool/day; or incontinence; IVF>24hrs; hospitalization	<input type="checkbox"/> Life threatening				
DRY MOUTH	No	<input type="checkbox"/> Symptomatic, no dietary alteration	<input type="checkbox"/> Symptomatic & significant PO intake decreased	<input type="checkbox"/> Symptoms causing inability to eat adequately	-				
DYSPHAGIA	No	<input type="checkbox"/> Sxs, but able to eat	<input type="checkbox"/> Sxs; altered eating; IV fluids < 24 hrs	<input type="checkbox"/> Sxs; severely altered eating. IV, TPN, TF > 24 hrs	<input type="checkbox"/> Life threatening, Obstruction etc				
FATIGUE	No	<input type="checkbox"/> Fatigue relieved by rest	<input type="checkbox"/> Moderate fatigue not relieved by rest, limiting some ADLs	<input type="checkbox"/> Fatigue not relieved by rest limiting self care ADLs	<input type="checkbox"/> Bedridden/ disabling				
FEVER/RIGOR	No	<input type="checkbox"/> 38-39° C; 100.4-102.2° F	<input type="checkbox"/> 39.1-40° C; 102.3-104 °F	<input type="checkbox"/> >40 °C; >104 °F for <24hrs	<input type="checkbox"/> >40 °C; >104° F >24hrs				
HAIR LOSS	No	<input type="checkbox"/> Thinning or Patchy	<input type="checkbox"/> Complete						
HAND-FOOT SYNDROME	No	<input type="checkbox"/> Numbness, tingling, paresthesia, painless swelling or erythema of hands and/or feet or discomfort not interrupting usual activities	<input type="checkbox"/> Painful erythema & swelling of hands &/or feet &/or discomfort affecting subject's activities	<input type="checkbox"/> Moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain of hands &/or feet &/or severe discomfort causing inability ADLs or work.	-				
HOARSENESS	No	<input type="checkbox"/> Mild or intermittent; fully understandable	<input type="checkbox"/> Moderate or persist; repetition but understandable	<input type="checkbox"/> Severe including predominantly whispered speech	-				
HYPERTENSION	No	<input type="checkbox"/> PreHTN (SBP 120 - 139 mm Hg or DBP 80 - 89 mm Hg)	<input type="checkbox"/> Stage 1 HTN (SBP 140-159 mm Hg or DBP 90-99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (>=24 hrs) symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to > 140/90 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated	<input type="checkbox"/> Stage 2 HTN (SBP>=160mm Hg or DBP >=100 mm Hg); medical intervention indicated; > 1 drug or more intensive therapy than previously used indicated	<input type="checkbox"/> Life threatening consequences (e.g., HTN crisis), urgent intervention indicated				
MUCOSITIS	No	<input type="checkbox"/> Erythema of mucosa	<input type="checkbox"/> Patchy ulceration, pseudomembrane	<input type="checkbox"/> Confluent ulceration, pseudomembrane	<input type="checkbox"/> Tissue necrosis, life threatening				
NAUSEA	No	<input type="checkbox"/> Loss of appetite with no change in eating	<input type="checkbox"/> Oral intake decreased without weight loss or dehydration	<input type="checkbox"/> Inadequate caloric or fluid intake, IVF/TPN/FT or hospitalization indicated	-				
PAIN	No	<input type="checkbox"/> Mild pain	<input type="checkbox"/> Mod pain, limiting ADLs	<input type="checkbox"/> Severe pain, limiting self care ADLs	<input type="checkbox"/> Disabling				
RASH	No	<input type="checkbox"/> Macular/ papular eruption or erythema without associated sxs	<input type="checkbox"/> Rash with pruritus or other sxs, localized desquamation or other lesions covering >50% BSA	<input type="checkbox"/> Severe, generalized macular/ papular erythroderma, vesicular eruption; or desquamation covering $\geq 50\%$ BSA	<input type="checkbox"/> Generalized bullus, exfoliative or ulcerative dermatitis				
VOMITING	No	<input type="checkbox"/> 1 episode in 24hrs >Baseline	<input type="checkbox"/> 2-5 in 24hrs over Baseline; IV fluids < 24hrs	<input type="checkbox"/> $\geq 6$ in 24hrs over Baseline; or needs IVF > 24hrs	<input type="checkbox"/> Life threatening				
WEAKNESS	No	<input type="checkbox"/> No sxs. Weakness on exam	<input type="checkbox"/> Sxs, interfere with function, but not ADL	<input type="checkbox"/> Sxs & interfere with ADL	<input type="checkbox"/> Life Threatening				
WEIGHT LOSS	No	<input type="checkbox"/> 5 to <10% from baseline; intervention not indicated	<input type="checkbox"/> 10 - <20% from baseline	<input type="checkbox"/> $\geq 20\%$ from baseline	-				
Baseline Weight: _____ Current Weight _____ Blood Pressure: _____ ECOG Performance Status: _____									
Legend: ADL = activities of daily living; BSA = body surface area; BL = baseline; HTN = hypertension; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group IVF = Intravenous fluids; PO = Oral; Sxs = symptoms; TF = tube feeds; TPN = total parenteral nutrition									

**Fig.1.** Registo de efeitos adversos da terapêutica endócrina dirigida (retirado de Carhill et al. 2013 <sup>32</sup>)