

Inibidores da Tirosina Cínase nos Carcinomas Metastáticos da Tiróide

Tyrosine kinase inhibitors in metastatic thyroid cancer

A. Sousa, E. Rodrigues, J.L. Medina
Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE.
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência: Ana Margarida Sá Sousa › Serviço de Endocrinologia – Hospital de S. João EPE › sousa.ana.margarida@gmail.com
Aceitação: Artigo recebido em 01/12/2009, revisto em 24/12/2009 e aceite para publicação em 31/12/2009.

RESUMO

O carcinoma metastático da tiróide refractário à terapêutica com iodo radioactivo é raro. A quimioterapia sistémica utilizada nestes casos tem baixa eficácia. O esclarecimento de muitas das vias de carcinogénese e o reconhecimento da importância da angiogénese como passo fundamental na progressão tumoral conduziram nos últimos anos à investigação de numerosas moléculas com interesse potencial no tratamento deste subgrupo de doentes. Neste artigo são abordadas as bases moleculares da terapêutica dirigida e as diferentes classes destes novos fármacos promissores. São também apresentadas as principais características dos inibidores da tirosina cínase e os resultados dos estudos mais relevantes que utilizaram estes fármacos no tratamento das neoplasias tiroideias. Os agentes mais eficazes têm sido aqueles que inibem os receptores para o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma metastático da tiróide; Terapêutica dirigida; Inibidores da tirosina cínase.

SUMMARY

Metastatic thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine is uncommon. Systemic chemotherapies for these tumors have been of only limited effectiveness. Recent knowledge about many oncogenic pathways and recognition of angiogenesis as a fundamental step on tumoral progression as led in the last years to development of numerous molecules potentially interesting in the treatment of these patients. In this article we review the molecular basis of targeted therapy and the different classes of these new promising drugs. We also discuss the main features of tyrosine kinase inhibitors and the results of relevant clinical trials using these drugs in thyroid cancer patients. The most successful agents target the vascular endothelial growth factor receptors (VEGF).

KEY-WORDS

Metastatic thyroid cancer; Targeted therapy; Tyrosine kinase inhibitors.

INTRODUÇÃO

O carcinoma metastático da tiróide é raro e habitualmente tem uma progressão lenta. O tratamento com iodo radioactivo representa um papel fundamental neste subgrupo de doentes. A terapêutica nos casos de doença refractária é, até ao presente, muito limitada. A quimioterapia convencional tem baixa eficácia (respostas < 25%) e toxicidade importante, estando tradicionalmente reservada para os casos de doença metastática rapidamente progressiva e/ou sintomática¹.

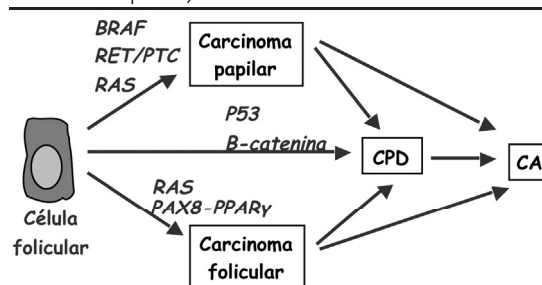
Nas últimas duas décadas têm sido identificados vários eventos moleculares implicados na génese dos carcinomas da tiróide. Estas descobertas motivaram a investigação de novos fármacos dirigidos, capazes de bloquear vias celulares específicas importantes para o crescimento e disseminação das neoplasias, com menor incidência de efeitos adversos². A angiogénese é fundamental para o crescimento e potencial metastático das neoplasias. O factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é habitualmente expresso em grandes quantidades pelos carcinomas da tiróide, níveis elevados desta molécula e do seu receptor associam-se a aumento do risco de recorrência e metastização. A hipervascularização característica dos carcinomas metastáticos fundamenta a utilização de fármacos antiangiogénicos, particularmente os inibidores dos receptores do VEGF (VEGFr)³.

ANOMALIAS GENÉTICAS NOS CARCINOMAS DA TIRÓIDE

A proliferação celular anómala pode resultar de mutações em oncogenes ou genes de supressão tumoral, alterações genéticas que são, na sua maioria, adquiridas (mutações somáticas). A compreensão destes mecanismos moleculares é importante, uma vez que estes explicam a diversidade

de de manifestações clínicas das neoplasias tiroideias, sendo que a sua inibição poderá induzir estabilização ou regressão da neoplasia (Fig. 1)⁴.

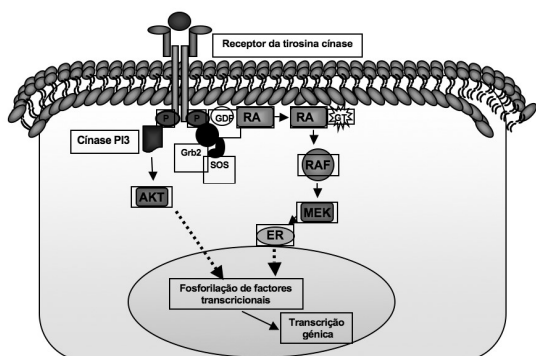
FIGURA 1: Eventos moleculares na génese dos carcinomas de origem folicular da tiróide (CPD: carcinoma pouco diferenciado; CA: carcinoma anaplásico)



Nos carcinomas papilares, o rearranjo genético RET/PTC é um evento precoce na carcinogénese e é frequente nos microcarcinomas, estando presente em cerca de 25% dos carcinomas em adultos e em 60% dos casos na idade pediátrica. A proteína quimérica resultante resulta na activação constitutiva do RET⁴. As mutações activadoras da proteína G RAS têm sido descritas em variantes foliculares dos carcinomas papilares⁵. A anomalia genética mais frequente neste subtipo de carcinomas é a mutação V600E da cínase da serina/treonina BRAF, que ocorre em 40 a 45% dos carcinomas esporádicos em adultos, sendo menos comum na infância. A presença da mutação referida está habitualmente associada a neoplasias mais agressivas, com maior número de recorrências e potencial metastático⁶. Apenas uma destas alterações está implicada na génese de uma neoplasia específica, embora todas elas condicionem a activação da via MAPK (mitogen activated protein kinase), com a estimulação desregulada da proliferação celular (Fig. 2)⁴. A activação da via de sinalização intracelular da cínase do fosfatidilinositol por mutações somáticas ou fenómenos de amplificação com consequente fosforilação do AKT é também um evento comum na oncogénese tiroideia, com influências sobre o cresci-

mento e a apoptose celulares. Estas alterações estão presentes sobretudo nos carcinomas pouco diferenciados (mutações em 16,5% e amplificação em 42% dos casos), embora também tenham sido descritas com menor frequência em carcinomas foliculares e papilares (Fig. 2)⁶.

FIGURA 2: Carcinoma da tiróide – vias de sinalização



A anomalia mais frequente nos carcinomas foliculares (45% dos casos) é o rearranjo PAX8/PPAR γ , resultante da fusão dos dois genes. A proteína resultante compromete a normal inibição do crescimento das células foliculares e estimulação da diferenciação promovidas pelo PPAR γ (gene de supressão tumoral). As mutações do RAS estão presentes em aproximadamente 20% dos carcinomas foliculares^{4,8}.

A presença de mutações activadoras do RET está na origem dos carcinomas medulares hereditários associados aos síndromes MEN 2A, MEN 2B e carcinoma medular da tiróide familiar (FMTC). Mutações somáticas do mesmo gene são responsáveis por cerca de 2/3 dos carcinomas medulares esporádicos⁹.

A proteína codificada pelo gene p53 é um factor de transcrição envolvido na regulação do ciclo celular e apoptose. Mutações deste gene supressor tumoral ocorrem na maioria dos carcinomas anaplásicos (CA), condicionando a produção de uma proteína inactiva (Fig. 1). As mutações do exão 3 do gene da β -catenina, proteína envolvida na sinalização e adesão celulares, estão presentes em mais de 65% dos CA (Fig. 1)⁴.

INIBIDORES DA TIROSINA CÍNASE E CARCINOMA DA TIRÓIDE

As novas terapêuticas dirigidas terão então como alvo proteínas com actividade cinase importante no desenvolvimento das neoplasias, presentes nas populações celulares neoplásicas e endoteliais¹⁰ (Tab. 1).

TABELA 1: Novas terapêuticas para o carcinoma da tiróide^{3,11}

Fármacos com acção a nível das vias de carcinogénese:

- Inibidores do RAS
- Inibidores do RET
- Inibidores do BRAF e da Hsp90
- Agonistas PPAR γ

Fármacos anti-angiogénese

- Inibidores do VEGFr
- Inibidores do EGFr, PDGFr
- Talidomida

Imunoterapia

- Anticorpos associados a radioisótopos
- Vacinas antitumorais

Agentes promotores da rediferenciação:

- Inibidores da histona desacetilase e da metilação do DNA
- Ácido retinóico

Fármacos indutores de apoptose (inibidor do AKT)

Terapêutica genética

- Indução da expressão de p53
- Indução da apoptose utilizando retrovírus e interleucinas

As cínases da tirosina são importantes nas vias de transdução do sinal envolvidas na regulação da diferenciação, sobrevivência, mobilidade e proliferação celulares (com a excepção da família dos receptores da insulina cujo papel principal consiste no controlo dos nutrientes celulares). Elas promovem a transferência de fosfato a partir do ATP para resíduos de tirosina presentes em polipeptídeos. Existem dois grandes grupos destas moléculas: os receptores são glicoproteínas transmembranares com um domínio extracelular de união ao ligando (insulina, factores de crescimento, proteínas da matriz extracelular, etc.) e um domínio intracelular (catalítico); os não receptores são intracelulares, podendo localizar-se no citoplasma, núcleo ou membrana plasmática (Tab. 2)¹².

TABELA 2: Famílias das cínases da tirosina¹²

Receptor	EGF	Insulina	HGF	VEGF	Eph	FGF	NGF	PDGF	Ror	DDr	Axl	Tie	Ret
Não receptor	Src	Csk	Abl	Fes/Fps		Btk	Cínase Janus		Ack	Fak	Domínio SH2		

Os inibidores da tirosina cínase (ITC) são pequenas moléculas utilizadas em concentrações nanomolares e administradas por via oral. Inibem simultaneamente várias cínases e algumas actuam sobre

outras vias celulares¹¹ (Tab. 3). Os efeitos laterais mais frequentes são típicos desta classe de fármacos: fadiga, náuseas, diarreia, anorexia, hipertensão arterial (HTA) e toxicidade cutânea^{13,14}.

TABELA 3: Inibidores da tirosina cínase e seus alvos (Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

Imatinib	Gleevec ®	C-KIT	PDGFr	BCR-abl		
Nilotinib	Tasigna ®			BCR-abl		
Dasatinib	Sprycel ®		Src	BCR-abl		
Sunitinib	Sutent ®	C-KIT	PDGFr	Flt-3	RET	VEGFr1/2
Sorafenib	Nexavar®		PDGFr	B-RAF	RET	VEGFr1/2/3
Vandetanib	Zactima ®		EGFr		RET	VEGFr2
Erlotinib	Tarceva ®		EGFr			
Gefitinib	Iressa ®		EGFr			
Motesanib			PDGFr		RET	VEGFr1/2/3
Axitinib						VEGFr1/2/3
XL 184		C-KIT	MET	Flt-3	RET	VEGFr2
Lapatinib	Tyverb ®		EGFr		HER2/neu	

Motesanib (AMG 706 Amgen®)

O motesanib é um inibidor oral das cínases da tirosina VEGFRs 1, 2 e 3, PDGFr e RET. Utilizado na dose de 125mg/dia em doentes com carcinomas diferenciados da tiróide refractários (ensaio de fase II) induziu reduções do diâmetro tumoral superiores a 30% (resposta parcial) em 14% dos 93 doentes, estabilização da doença por um período superior a 6 meses em 35% dos casos, com um tempo médio sem progressão de 40 semanas¹⁵. Num outro ensaio de fase II realizado em 91 doentes com carcinoma medular progressivo, ocorreu uma resposta parcial em apenas 2% dos casos e estabilização da doença em 47%. A diferença de resultados entre os dois ensaios poderá dever-se à existência de diferenças a nível da farmacocinética. Nos doentes com carci-

noma medular as concentrações plasmáticas do fármaco foram inferiores, por provável diminuição da absorção¹⁶. Os efeitos laterais mais frequentes foram a diarreia (59%), HTA (56%), fadiga (46%), emagrecimento (40%) e náuseas. Foi necessário um aumento de 30% na dose média de levotiroxina utilizada para manter a TSH suprimida ou o eutiroidismo, respectivamente nos coortes de carcinoma diferenciado ou medular¹⁰.

Axitinib (AG 013736 Pfizer®)

O axitinib é um inibidor dos receptores tipos 1, 2 e 3 do VEGF. Foi usado na dose de 5mg administrado duas vezes por dia num ensaio de fase II em 60 doentes com carcinomas da tiróide refractários (50% carcinomas papilares, 25% foliculares, 18% medu-

lares, 3% anaplásicos), com obtenção de resposta parcial em 30% dos doentes, estabilização da doença superior a 4 meses em 38% dos casos e um tempo médio sem progressão da neoplasia de 18 meses¹⁷. Os principais efeitos laterais foram: HTA (12%), fadiga (5%), proteinúria (5%), diarreia (3%), estomatite, náuseas, cefaleias e emagrecimento^{3,10}. Está em curso a fase de recrutamento de um ensaio de fase II cujo objetivo é o de avaliar a eficácia do axitinib em doentes com carcinomas diferenciados metastáticos refractários ou com contra-indicação para a utilização de doxorubicina¹⁸.

Sorafenib (BAY 43-9006 Bayer®)

Fármaco inibidor das cínases da tirosina VEGFRs 2 e 3 e RET e da cínase da serina/treonina BRAF. Foi utilizado num ensaio de fase II na dose de 400mg duas vezes por dia em 30 doentes com carcinomas refractários (60% papilares, 30% foliculares, 3% medulares, 7% anaplásicos ou indiferenciados), 23% dos doentes mostraram resposta parcial, em 53% dos casos a neoplasia manteve-se estável, com um tempo médio sem progressão de 21 meses¹⁹. Noutro ensaio realizado apenas em doentes com carcinoma papilar (n: 41) conduziu a respostas parciais em 15% e estabilização em 56% dos casos, com um tempo médio sem progressão de 15 meses. Relativamente à sua utilização no carcinoma medular metastático foi realizado um estudo piloto em 5 doentes com melhoria sintomática em todos e resposta parcial em dois. De entre as ocorrências adversas mais frequentes destacam-se o aparecimento de rash, síndrome mão-pé, HTA, fadiga e diarreia. O aparecimento de queratoacantomas e outras lesões cutâneas malignas tem sido referido na literatura como um evento raro. O sorafenib foi aprovado pela FDA para o tratamento dos carcinomas avançados de células renais e carcinomas hepatocelulares irrecutíveis. Embora ainda não aprovado especificamente com esse efeito, tem sido utilizado em determinados doentes com carcinoma papi-

lar metastático refractário às terapêuticas disponíveis, que não reúnam as condições necessárias à inclusão nos diversos ensaios clínicos em curso¹⁰.

Sunitinib (SU 11248 Pfizer®)

O sunitinib é um inibidor dos três VEGFRs, RET e RET/PTC (subtipos 1 e 3). Devido ao seu perfil de acção foi utilizado na dose de 50mg/dia num ensaio de fase II em doentes com carcinomas diferenciados e medulares. Verificaram-se respostas parciais e estabilização da doença em 13% e 68%, respectivamente, nos 31 doentes com carcinomas diferenciados da tiróide. No subgrupo do carcinoma medular não houve progressão da neoplasia em 83% dos casos²⁰. Os resultados preliminares de um outro ensaio de fase II mostraram a existência de uma resposta parcial ou estabilização superior a 3 meses em 2/12 carcinomas diferenciados e 3/8 carcinomas medulares¹⁰. Hipertensão arterial, fadiga, diarreia, neutropenia e cardiotoxicidade são os eventos adversos mais típicos deste inibidor da tirosina cínase, para além da necessidade de ajuste da dose de levotiroxina. O sunitinib está aprovado pela FDA para o tratamento dos carcinomas de células renais, pelo que também tem sido utilizado nalgumas circunstâncias em doentes com carcinoma da tiróide fora do âmbito dos ensaios clínicos¹⁰.

Vandetanib (ZD 6474 Astra-Zeneca®)

Foi uma das primeiras moléculas a ser estudada no contexto dos carcinomas da tiróide, é inibidora dos VEGFRs 2 e 3, RET, RET/PTC 1 e 3 e, em concentrações superiores, do EGFr. Num estudo de fase II foi administrado na dose de 300mg/dia a 30 doentes com carcinomas medulares familiares, com a obtenção de 17% de respostas parciais e estabilização da massa tumoral superior a 6 meses em metade dos doentes²¹. Embora não relacionável directamente com a redução tumoral, ocorreu diminuição superior a 50% dos níveis de calcitonina em 2/3 dos doentes. Os efeitos laterais mais frequentes

foram HTA, diarreia, rash (fotosensibilidade), fadiga, náusea e prolongamento do intervalo QT. Estão em curso vários ensaios clínicos com vandetanib: fase II em doentes inferiores a 18 anos com carcinoma medular familiar, fase II (versus placebo) em doentes com carcinoma medular (familiar ou esporádico) e fase II em doentes com carcinoma diferenciado da tiróide¹⁰.

XL 184 Exelixis®

Trata-se de um fármaco recente, cujo espectro de acção inclui a inibição dos VEGFRs 1 e 2, RET e C-MET, este último funciona como co-receptor para o factor de crescimento hepatocitário, que por sua vez tem expressão aumentada nos carcinomas papilares e medulares. Foi utilizado num ensaio de fase I em doentes com neoplasias sólidas metastizadas. No coorte de carcinomas medulares deste estudo ocorreu resposta parcial em 12 doentes (55%) e contenção da neoplasia com duração superior a 3 meses em 84% dos casos. Encontra-se em curso um ensaio de fase III versus placebo¹⁰.

Gefitinib

(ZD 1839 Astra-Zeneca/Teva®)

Inibidor isolado do EGFr testado num ensaio de fase II na dose de 250mg/dia em 27 doentes com carcinomas da tiróide (41% papilares, 22% foliculares, 19% anaplásicos, 15% medulares). Não existiram respostas parciais, embora em oito doentes tivesse ocorrido redução tumoral. O tempo médio sem progressão da doença foi inferior a 4 meses. Num doente com carcinoma anaplásico ocorreu estabilização da neoplasia superior a 12 meses²².

Imatinib (STI 571 Novartis®)

O imatinib é um inibidor do PDGFr e do c-KIT que foi utilizado na dose de 600mg/dia num ensaio de fase II em 24 doentes com carcinoma medular. Conduziu à estabilização da doença numa minoria dos doentes, sem nenhuma redução tumoral. Os eventos adversos mais associados ao

fármaco incluíram rash, diarreia, náusea e edema laríngeo¹⁰.

CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE – RESUMO DE ENSAIOS CLÍNICOS

	Alvos	n	RP (%)	Estabilização > 6 meses (%)
Vandetanib (Wells, JCO 2009)	VEGFr, RET, EGFr	30 235	17 ?	50 ?
Sorafenib (Kober, ASCO 2007) (Lam, AACR 2009)	VEGFr, RET, BRAF	5 19	40 11	57
Motesanib (Schlumberger JCO 2009)	VEGFr, PDGFr, C-KIT	83	2	43
Axitinib (Cohen, JCO 2008)	VEGFr 1, 2 e 3	12	22	50
XL-184 (Kurzrock, WCTC 2009)	VEGFr 2, RET, C-MET	37	29	?
Imatinib (De Groot, JCEM 2007) (Frank-Raue, EJE 2007)	C-KIT, PDGFr	24	0	27

(Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE – RESUMO DE ENSAIOS CLÍNICOS

	Alvos	n	RP (%)	Estabilização > 6 meses (%)
Vandetanib (Wells, JCO 2009)	VEGFr, RET, EGFr	135	Em curso	Em curso
Sorafenib (Kloos, Gupta, Smit)	VEGFr, RET, BRAF	58 25 22	5 23 27	58 53 36
Motesanib (Sherman)	VEGFr, PDGFr, C-KIT	93	14	33
Axitinib (Cohen, JCO 2008)	VEGFr 1, 2 e 3	45	31	38
Sunitinib (Cohen)	VEGFr, RET	31	13	68
Gefitinib (Pennell)	EGFr	17	0	24

(Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

TOXICIDADE DOS INIBIDORES DA TIROSINA CÍNASE

A fadiga é o efeito lateral mais frequente destes fármacos. São vários os mecanismos etiopatogénicos que poderão estar na

sua base, como a libertação de citocinas como o TNF e/ou IL1- β ou ainda a indução de hipotireoidismo. As repercussões gastrointestinais são também comuns, podem incluir mucosite (por inibição do EGFr), diarreia, náuseas ou vômitos. A toxicidade dermatológica manifesta-se habitualmente pela presença de rash acneiforme, pele seca e fotossensibilidade (relacionados com inibição do EGFr), síndrome mão-pé (relacionado com inibição do PDGFr e c-Kit), despigmentação do cabelo e atraso na cicatrização. O risco de eventos tromboembólicos também tem sido descrito, sendo superior na terapêutica combinada com outros inibidores ou com agentes citotóxicos. Está associado à inibição do VEGFr e PDGFr, com baixa selectividade para os vasos tumorais. A hipertensão é um evento adverso comum secundário à vasoconstrição induzida pela inibição do receptor de tipo 2 do VEGF. Tem um início imediato, é reversível com a suspensão da terapêutica e facilmente controlada com o recurso a fármacos como os antagonistas do cálcio ou os betabloqueadores. A miocardiotoxicidade afecta cerca de 5 a 6% dos doentes tratados com sunitinib. Pensa-se que resulta da apoptose das células musculares cardíacas e poderá justificar a avaliação da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo em doentes seleccionados. O prolongamento do intervalo QT como causa de arritmias fatais é uma complicação a ter em mente. A existência de um elevado número de receptores tirosina cínase no nefrónio está na base da nefrotoxicidade por vezes induzida por estes fármacos. Os inibidores do VEGFr condicionam um maior risco de lesão renal, com o menor risco atribuído à inibição do EGFr. A toxicidade tiroideia tem sido amplamente investigada. A utilização dos ITC em doentes com outras neoplasias associa-se a indução de hipotireoidismo num número significativo de casos, que com o sunitinib pode mesmo ultrapassar os 50%. No tratamento das neoplasias tiroideias condicionam um aumento das necessidades de levotiroxina na grande

maioria das situações. A neutropenia e trombocitopenia são efeitos laterais menos comuns desta classe terapêutica²³.

CONCLUSÃO

Os ITC são fármacos moduladores de eventos envolvidos na carcinogénese, com acção essencialmente citostática (ao contrário dos citotóxicos clássicos), pelo que apenas os casos com doença progressiva são bons candidatos. As respostas clínicas ocorrem em mais de 50% dos doentes, o que lhes confere maior eficácia do que a quimioterapia convencional. A comparação da eficácia dos diversos ensaios é dificultada pela existência de variações na selecção dos doentes, na avaliação da resposta tumoral e na história natural deste tipo de neoplasias. Ainda não foi demonstrado o aumento da sobrevida com a utilização destes fármacos, pelo que não estão ainda aprovados para utilização fora do âmbito dos ensaios clínicos³. No entanto, o seu potencial terapêutico é amplamente reconhecido, já que os consensos publicados recentemente recomendam a inclusão de doentes com carcinomas da tiróide progressivos e refractários a outras formas de terapêutica em ensaios clínicos com estes novos fármacos^{24,25}. Por outro lado, a ausência de respostas completas e a reduzida taxa de respostas parciais em relação ao previsto, bem como o aparecimento de resistências à terapêutica em monoterapia, salientam a necessidade de desenvolver agentes mais eficazes ou testar combinações terapêuticas, que aliem à sinergia na eficácia uma menor frequência de efeitos laterais³.

BIBLIOGRAFIA

1. Haugen, BR.: *Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease.* Semin Surg Oncol 1999; 16:34-41.
2. Baudin, E; Schlumberger, M.: *New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma.* Lancet Oncol 2007; 8:148.
3. Ain, K.: *Chemotherapy and immunotherapy of thyroid cancer.* Maio 2009, www.uptodate.com.
4. Malchoff, C.: *Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer.* Maio 2009. www.uptodate.com.
5. Zhu, Z. et al: *Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations.* Am J Clin Pathol 2003; 120:71-7.
6. Paes, J.; Ringel, M.: *Dysregulation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Thyroid Neoplasia.* Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37:375-387.
7. Xing, M.: *BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications.* Endocr Rev 2007; 28:742-762.
8. Marques, AR. Et al: *Expression of PAX8/PPARGgamma1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3947.
9. Schlumberger, M.: *New Treatment Modalities for Refractory Thyroid Carcinoma.* ThyroWorld 2009:8-10.
10. Sherman, S.: *Advances in Chemotherapy of Differentiated Epithelial and Medullary Thyroid Cancers.* J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5):1493-1499.
11. Kundra, P.; Burman, K.: *Thyroid Cancer Molecular Signaling Pathways and Use of Targeted Therapy.* Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36:839-853.
12. DeGroot, L.: *Hormone Signaling via Tyrosine Kinase Receptors.* Endocrinology; 5ª edição, 2006; parte 3, capítulo 8, www.endocrinetext.com.
13. Sherman, S.: *Early Clinical Studies of Novel Therapies for Thyroid Cancers.* Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:511-524.
14. Kuo, C.: *Overview of angiogenesis inhibitors.* Maio 2009. www.uptodate.com.
15. Sherman, SI. Et al: *Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer.* N Engl J Med 2008; 359:31-42.
16. Schlumberger, M. et al: *Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer.* J Clin Oncol 2009; 23:3794-3801.
17. Cohen, EE. Et al: *Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study.* J Clin Oncol 2008; 26:4708:4713.
18. www.clinicaltrials.gov
19. Gupta-Abramson, V. et al: *Phase II trial of sora-fenib in advanced thyroid cancer.* J Clin Oncol 2008; 26:4714-4719.
20. Cohen, EEW. Et al: *Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer.* J Clin Oncol 2008; 26:6025.
21. Wells, SA: et al: *Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase II trial.* J Clin Oncol 2007; 25:6018.
22. Pennell, NA. et al: *A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer.* Thyroid 2008; 18:317-323.
23. Van Crujisen, H.; van der Veldt, A.; Hoekman, K.: *Tyrosine kinase inhibitors of VEGF receptors: clinical issues and remaining questions.* Front Biosci. 2009 Jan 1;14:2248-68.
24. Kloos, R. et al: *Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association.* Thyroid 2009; 19:565-612.
25. Cooper, D. et al: *Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* Thyroid 2009; 19:1-48.