

Laura S. Ward
Lígia V.M. Assumpção

Laboratório de Genética Molecular do Câncer & Endocrinologia - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, SP.

*Recebido em 30/10/03
Aceito em 10/11/03*

RESUMO

Como a maior parte dos carcinomas diferenciados tem um excelente prognóstico, alguns autores têm considerado o tratamento convencional, isto é, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica de remanescentes glandulares, excessivo. Combinações de fatores específicos do paciente e do tumor têm sido propostas para classificação prognóstica, mas nenhum estadiamento clinicopatológico foi implantado na prática clínica até o momento. Mais recentemente, técnicas de genética molecular têm sido empregadas na compreensão e identificação dos mecanismos envolvidos na progressão do tumor primário. Marcadores moleculares, em adição aos clinicopatológicos, vêm sendo propostos para identificar os pacientes de alto risco. Apresentamos alguns deles, com ênfase na expressão de NIS, um óbvio determinante de prognóstico, já que a integridade funcional do sistema de transporte de iodo é essencial para o reconhecimento e destruição de tecido tireoidiano. Tecemos breves comentários sobre a aplicação dos novos conhecimentos da genética molecular do câncer da tiróide em diferentes alternativas terapêuticas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1: -)

Descritores: Câncer diferenciado; Marcadores moleculares; Prognóstico; Terapêutica

ABSTRACT

Thyroid Cancer: Prognostic Factors and Treatment.

Because most differentiated thyroid carcinomas have an excellent prognosis, some authors have claimed that these patients are suffering from over treatment. Grouping patient- and tumor-specific factors have been proposed for prognostic stratification, but no clinicopathologic staging was demonstrated to be useful at the present time. More recently, molecular genetic tools have been used to identify and understand how the primary tumor progresses and many molecular markers have been proposed in order to distinguish the subset of patients at risk of developing metastasis. Here we analyzed some of them, with emphasis on the expression of NIS, a determinant of prognosis since the functional integrity of the iodine transport is essential to assure an uptake of radioiodine high enough to detect and destroy any tumoral thyroid tissue. More recent observations on how some relevant molecular genetics aspects of thyroid cancer impact new potential therapeutic approaches are also discussed. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1: -)

Keywords: Differentiated cancer; Molecular markers; Prognosis; Therapeutics

O CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE, principalmente quando precocemente diagnosticado, é um tumor geralmente curável. O tratamento considerado mais adequado, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica com ^{131}I , oferece ao paciente um prognóstico muito bom, com sobrevida longa, similar à da população que nunca teve câncer em mais de 80% dos casos (1,2). Após a cirurgia e a radioiodoterapia, os pacientes são tratados com levotiroxina, visando reduzir os níveis séricos de TSH para minimizar o crescimento de qualquer tumor residual. Pesquisa de corpo inteiro (PCI) e medidas de tiroglobulina (Tg) sérica são usadas para monitorar os pacientes. Embora esta abordagem terapêutica proporcione uma sobrevida que atinge 93-98% e 85-92% dos carcinomas papilífero e folicular, respectivamente, o índice de recorrências é relativamente elevado (1-3). Indivíduos com carcinomas papilíferos (CP) apresentam recorrências em 15% a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano para a primeira década após o tratamento (4,5). Cerca de 85% destas recorrências envolvem os linfonodos cervicais, 32% ocorrem em leito cervical e 12% à distância (4-7). Os carcinomas foliculares (CF) apresentam metástases à distância mais frequentemente (cerca de 17% dos casos) do que os CP (1-7).

Como a maior parte dos casos são precocemente diagnosticados e confirmados, graças à citologia facilmente obtida por uma simples punção aspirativa com agulha fina, a mortalidade pelo câncer diferenciado da tiróide é relativamente baixa, menor do que 5% a longo prazo, o que dificulta a interpretação da influência de vários dados e, em particular, das diferentes modalidades terapêuticas na sobrevida (3). O curso da doença também é benigno em comparação com outros tipos de câncer. O tempo médio para diagnóstico de recorrência costuma ser em torno de 4,6 a 5,0 anos, e o tempo médio para diagnóstico de metástases à distância de cerca de 7,6 anos após o diagnóstico (4,8). A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do carcinoma diferenciado da tiróide é de 6 a 10 anos (4,9). Mesmo pacientes que já têm diagnóstico de metástases e, em particular as crianças, apresentam sobrevida longa (6,10,11). Por causa deste prognóstico tão bom, em comparação com outros tipos de câncer, muitos autores têm sugerido tratamentos menos agressivos para o carcinoma bem diferenciado da tiróide, como uma abordagem cirúrgica mais limitada ou mesmo tireoidectomia parcial, menor número de controles, uso apenas dos valores séricos de Tg no seguimento, prescindindo da PCI (9,12,13). Infelizmente, nem todos os casos de carcinomas diferenciados da tiróide são diagnosticados precocemente. Um per-

centual não desprezível, de 7 a 20% dos pacientes, evolui com metástases e recorrências precoces, não responde ao tratamento radioterápico e acaba contribuindo para as cerca de 1400 mortes anuais por câncer de tiróide previstas para os EUA no ano de 2003 (14,15). Estes pacientes poderiam se beneficiar de um seguimento mais rigoroso, controles mais próximos e de uma série de novas abordagens terapêuticas, como o uso de retinóides visando a rediferenciação celular; radiosensibilizadores; terapia gênica com reintrodução de NIS ou bloqueadores de acetilação etc. Como distinguir esta minoria de casos de comportamento agressivo entre a grande maioria que evoluirá bem?

FATORES CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DE PROGNÓSTICO

Várias séries têm buscado identificar fatores de prognóstico que possam, essencialmente, dividir os pacientes com carcinomas diferenciados da tiróide em indivíduos de baixo-risco e de alto-risco, na tentativa de otimizar a abordagem cirúrgica e o seguimento destes pacientes (16-20). A tabela 1 resume os principais fatores preditivos de alto ou baixo risco.

Exemplos de tais classificações e de seu impacto na conduta cirúrgica incluem o AGES (*Age, Grade, Extracapsular spread, and Size*) e o AMES (*Age, Metastasis, Extracapsular tumor, and Size*), sistemas de estadiamento baseados, principalmente, na idade do paciente e nas características anátomo-patológicas (16,21-24). Dados do programa de vigilância epidemiológica norte-americana (*Surveillance Epidemiology and End Results program - SEER*) e da base norte-americana de dados em câncer (*National Cancer Data Base - NCDB*) ilustram a importância da idade sobre os índices de sobrevida, mostrando sobrevidas de 95 a 100% em 5 anos para pacientes abaixo dos 45 anos de idade em estágio I-II (19,20). Pacientes com menos de 20 anos de idade têm 99% de sobrevida em 10 anos, em contraste com os pacientes com mais de 70 anos que possuem 86% e 70% de chance de estarem vivos, para os CP e CF, respectivamente (14,15). O NCDB mostra que a influência da idade é ainda mais importante para os pacientes de 60 a 69 anos de idade, com queda de sobrevida para 65% e 57% em 10 anos para o CP e CF, respectivamente (15,20).

Em nossa experiência, a idade é realmente um fator preditivo importante de prognóstico, como ilustra a figura 1 e a tabela 2 (25). No entanto, considerada como fator isolado em uma análise univariada, a idade expõe os pacientes acima de 45 anos a um risco

Tabela 1. Variáveis que influenciam no risco de recorrência, metástase e morte por câncer diferenciado da tiróide.

FATORES PREDITIVOS DE RISCO ELEVADO

1. Paciente

Idade < 15 anos ou > 45 anos
Sexo masculino
História familiar de câncer da tiróide

2. Tumor

Tumor > 4cm de diâmetro
Doença bilateral
Extensão extratiroídiana
Invasão vascular
Linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
Alguns subtipos tumorais: Hurtle, células altas, colunar, esclerose difusa, variante insular
Atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é, baixo grau de diferenciação histológica)
Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases
Metástases à distância

FATORES PREDITIVOS DE RISCO MODERADO OU BAIXO

1. Paciente

Idade entre 15 e 45 anos
Sexo feminino
Sem história familiar de câncer da tiróide

2. Tumor

Tumor < 2cm de diâmetro
Doença unilateral
Sem extensão extratiroídiana
Sem invasão vascular
Sem linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
Carcinoma papilífero encapsulado, microcarcinoma papilífero, carcinoma papilífero cístico
Sem atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é, alto grau de diferenciação histológica)
Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases
Sem metástases à distância
Modificado das recomendações do NCCN (*National Cancer Comprehensive Cancer Network*), e da AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer*) - http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html; <http://www.cancerstaging.org/>; <http://www.uicc.org/>.

de pior evolução relativamente baixo, cerca de 2 vezes maior do que os pacientes abaixo de 45 anos de idade (*Odds Ratio* - OR = 2,224; 95% Intervalo de Confiança - IC = 1,335 a 3,705). Mais ainda, este risco se deve apenas aos CF (OR= 3,275; 95% IC = 1,134 a 9,453; P = 0,0283), já que desaparece estatisticamente para os CP (OR = 1,171; 95% IC = 0,545 a 2,516; P = 0,6864) na análise em separado dos dois tipos de carcinoma diferenciado da tiróide (25). Isso significa que, em termos de risco, o fator idade, embora estatisticamente significativa, não tem grande impacto sobre um determinado paciente, quando considerado isoladamente.

Os homens têm metade da frequência de carcinomas diferenciados da tiróide que as mulheres, porém o dobro do risco de morrer por ele, talvez porque eles são mais idosos que as mulheres ao diagnóstico (1,26).

Em estudo recente, demonstramos que a presença de anticorpos, assim como a ocorrência de doença autoimune anterior, indicava melhor evolução nos pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) (27). A chance de um paciente com anticorpo anti TPO negativo era 17 vezes mais elevada (OR = 17,053; 95% IC = 2,057-141,34) do que a do paciente com anticorpo anti TPO positivo de apresentar recorrência, metástase ou morte pelo CDT (27). Os pacientes com antecedentes de doença tiroídiana autoimune tiveram uma chance 3 vezes maior de evoluir livres de doença, enquanto que nos pacientes com anticorpos positivos, esta chance era 12 vezes maior do que nos pacientes com anticorpos negativos, sugerindo que a lesão autoimune concomitante ou prévia exerce um efeito protetor na glândula acometida pelo CDT (27).

Em relação ao acometimento de linfonodos, concordando com grande parte da literatura, nossos dados mostram que o envolvimento ganglionar não influi no prognóstico de nossos pacientes. O tempo de sobrevida livre de doença foi similar, na avaliação por análise univariada, de pacientes com e sem metástases linfonodais por CP ou CF (P = 0,2 e P = 0,09 para CP e CF, respectivamente). A análise multivariada para sobrevida também não mostrou influência do acometimento ganglionar primário na evolução do CDT (28). O impacto do acometimento ganglionar na evolução dos pacientes com CDT ainda é controverso na literatura. O fato de, sistematicamente, investigarmos e retirarmos todos os gânglios suspeitos de infiltração cancerosa seguramente afeta nossos resultados. De fato, a dissecação compartimental central bilateral ou a dissecação radical lateral modificada do pescoço são recomendadas pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) sempre que existe envolvimento nodal de pacientes de alto risco (29). Linfonodos cervicais, locais mais frequentes de metástases do CP, são encontrados em 50 a 80% dos casos, sobretudo no compartimento central (paratraqueal) (30). No entanto, mesmo em pacientes de baixo risco, é muito difícil que nossos cirurgiões deixem de retirar linfonodos suspeitos de acometimento, mesmo em pacientes de moderado ou baixo risco. Tal remoção tem impacto discutível no tempo livre de doença e na sobrevida destes pacientes (4,18,24,31). Grandes séries mostram que o acometimento nodal, especialmente quando

Tabela 2. Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada de 173 portadores de CDT. Em itálico estão assinalados os valores significativamente influentes e o risco por eles representados de pior prognóstico (OR).

| Variável | Parâmetro Estimado | P | Risco (OR) | IC 95% |
|-------------------------------|--------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| <i>Idade</i> | <i>0,79915</i> | <i>0,0022</i> | <i>2.224</i> | <i>1.335 a 3.705</i> |
| <i>Sexo</i> | <i>0,62387</i> | <i>0,0270</i> | <i>1.866</i> | <i>1.073 a 3.244</i> |
| <i>Tamanho do tumor</i> | <i>0,88941</i> | <i>0,0009</i> | <i>2.434</i> | <i>1.439 a 4.115</i> |
| <i>TNM – III ou IV</i> | <i>1,43372</i> | <i>0,0001</i> | <i>4.194</i> | <i>2.416 a 7.281</i> |
| <i>Tipo histológico</i> | <i>0,98564</i> | <i>0,0001</i> | <i>2.680</i> | <i>1.623 a 4.424</i> |
| <i>Diferenciação Moderada</i> | <i>0,92521</i> | <i>0,0091</i> | <i>2.522</i> | <i>1.259 a 5.053</i> |
| <i>Diferenciação Pouca</i> | <i>1,84862</i> | <i>0,0001</i> | <i>6.351</i> | <i>2.881 a 13.999</i> |
| <i>Estádio IV</i> | <i>2,5225</i> | <i>0,0001</i> | <i>12.460</i> | <i>5.886 a 26.377</i> |
| <i>Estádio III</i> | <i>1,1676</i> | <i>0,0068</i> | <i>3.214</i> | <i>1.381 a 7.482</i> |
| Estádio II | 0,5192 | 0,2468 | 1.681 | 0.698 a 4.046 |
| Linfonodos | 0,02367 | 0,9277 | 1.024 | 0.614 a 1.707 |
| <i>Metástase</i> | <i>2,16820</i> | <i>0,0001</i> | <i>8.743</i> | <i>4.966 a 15.392</i> |

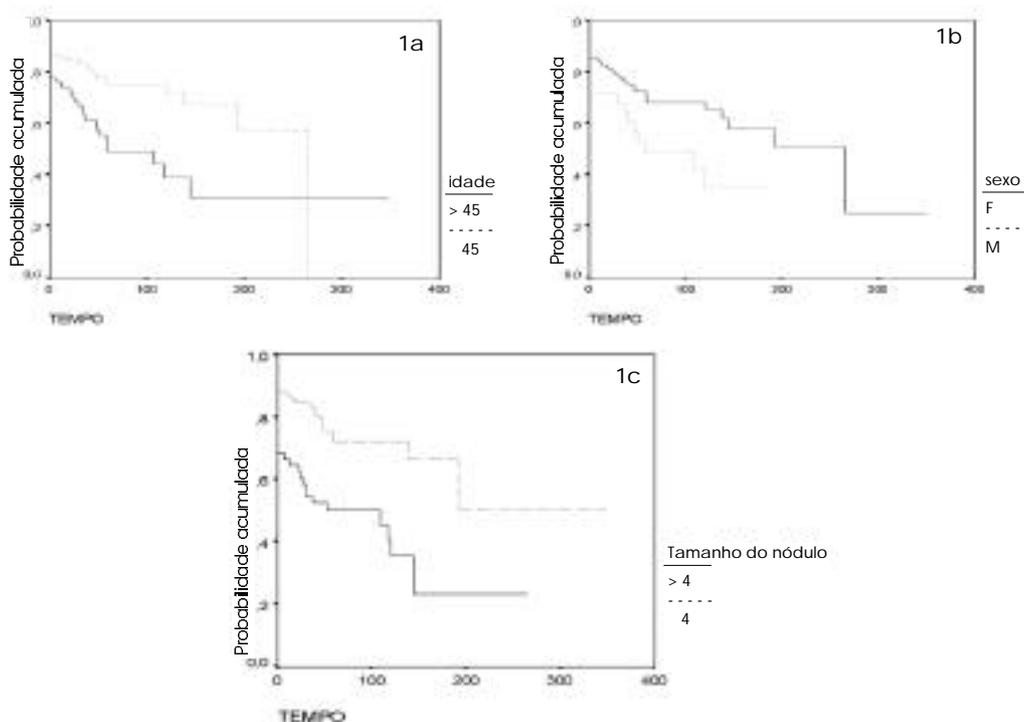


Figura 1. Curvas estimadas pelo método de Kaplan Meier para o tempo livre de doença em meses para 173 pacientes, 123 classificados como CP e 50 casos como CF, seguidos por de 6 a 348 meses, com média de 79 meses ($6 \pm 5,76$ anos). 1a. Tempo livre de doença para indivíduos acima e abaixo de 45 anos de idade. Log Rank = 10,86; P = 0,001. 1b. Tempo livre de doença para 138 mulheres e 35 homens. Log Rank = 5,57; P = 0,0183. 1c. Tempo livre de doença para 107 indivíduos com nódulos < 4cm e 51 com nódulos > 4cm. Log Rank = 13,03; P = 0,0003.

bilateral e envolvendo o mediastino, é um fator independente de recorrência, e que a dissecação sistemática de linfonodos melhora significativamente os índices de recorrência e sobrevida em pacientes com tumores T1-T3, embora tal conclusão possa não ser aplicável a pacientes de moderado ou baixo risco, nem haja consenso quanto à sua utilidade em termos de diminuição de mortalidade (26,32).

Por outro lado, a literatura é unânime em relação ao mau prognóstico de pacientes com metástases à distância, que aparecem em 5 a 23% das grandes séries (1-8,10,11,16-20,22-28). Metástases pulmonares causando insuficiência respiratória, hemorragia maciça e obstrução das vias aéreas pelo crescimento tumoral, juntamente com colapso circulatório decorrente de compressão de veia cava por metástases

mediastinais ou externos, são as causas imediatas de morte mais freqüentemente relatadas no CDT (33). Também em nossas mãos, a presença de metástases é um dos fatores mais importantes para predição de pior evolução (figura 2, tabela 2). É importante salientar que a mortalidade relacionada às metástases sofre influência da idade mais avançada, da presença de sintomas decorrentes das metástases, de sua localização e do seu tratamento com radioiodo (34). Mesmo os pacientes com metástases ao diagnóstico ou que desenvolvem metástases após a cirurgia têm uma sobrevida relativamente longa, girando em torno de 4 anos, com 26% dos pacientes vivos em 10 anos (34). Isto é particularmente mais evidente em crianças e adultos jovens (34). Em uma série de 83 crianças seguidas por mais de 10 anos, La Qualgia e cols. descreveram 100% de sobrevida aos 10 anos, enquanto que apenas 31% dos casos apresentaram progressão da doença após tratamento do tumor primário e das metástases (35).

Na verdade, é difícil avaliar o impacto de todos os fatores clínicos e patológicos que, reconhecidamente, influem na sobrevida livre de doença (como sexo, tamanho e extensão do tumor, tipo histológico) por causa do diagnóstico precoce e excelente sobrevida da maior parte dos pacientes com CDT. Muitos sistemas de estadiamento são derivados de análises multivariadas, que não consideram o efeito da terapia,

algumas delas nem sequer consideram o índice de recorrência. Para complicar mais ainda a interpretação dos dados, existe o fato de que, embora tenham excelente prognóstico, crianças e pacientes jovens apresentam elevada freqüência de recorrências (26). A tabela 2 ilustra nossa experiência em relação aos fatores de prognóstico do CDT tratado com tireoidectomia total seguida de ablação actínica e seguimento dos pacientes segundo as recomendações correntes (26). Nesta tabela, pode-se verificar que alguns parâmetros que possuem significância estatística (coluna p) representam riscos relativamente pequenos quando considerados isoladamente (OR).

Comparando os vários sistemas de estadiamento e prognóstico atualmente propostos, concordamos com Brierley e cols. de que nenhum deles mostra qualquer vantagem sobre o clássico sistema TNM proposto pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *International Union Against Cancer (IUAC)* (36). Por outro lado, o uso destes fatores clínicos e patológicos permite definir pacientes de risco baixo, de risco elevado e um grupo de pacientes de risco intermediário (jovens com menos de 45 anos de idade mas com tumores de elevado risco). A tabela 3 mostra que, usando tais critérios, serviços como o *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* conseguem diferenciar um grupo onde a mortalidade é de apenas 1% em contraste com o grupo de pacientes de alto risco, onde a mortalidade é de 33% (37).

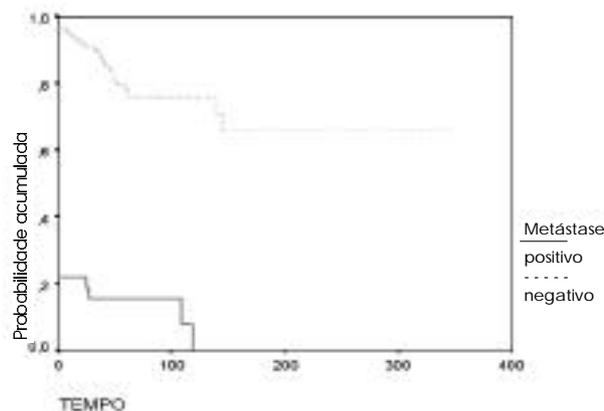


Figura 2. Curvas estimadas pelo método de Kaplan Meier para o tempo livre de doença em meses para 32 indivíduos com metástases presentes ao diagnóstico (positivo) e 131 pacientes com metástases ausentes (negativo). Log Rank = 89,77; P = 0,0000.

Tabela 3. Evolução de pacientes com CDT baseada em sua estratificação por grupos de risco. Modificado de Shaha e cols. (37).

| Grupo de risco | Sobrevida (%) | | Local | Recorrência (%) | | Morte pelo CDT (%) |
|----------------|---------------|---------|-------|-----------------|-----------|--------------------|
| | 5 anos | 20 anos | | Regional | Distância | |
| Baixo | 100 | 99 | 5 | 10 | 2 | 13 |
| Intermediário | 96 | 85 | 10 | 14 | 12 | 26 |
| Alto | 72 | 57 | 18 | 17 | 34 | 50 |

Se ainda não podemos ter segurança no uso destes indicadores clínicos para poupar nossos pacientes de cirurgias mais radicais ou dos controles periódicos de Tg e PCI, seguramente eles nos permitem aumentar a vigilância sobre os casos de maior risco.

MARCADORES MOLECULARES DE PROGNÓSTICO

Tem-se buscado intensamente parâmetros que possam, com maior segurança do que os clínico-patológicos, indicar já ao diagnóstico uma abordagem cirúrgica mais ou menos agressiva e que permitam estabelecer risco maior ou menor de recorrência ou recidiva para cada indivíduo, o que implicaria em maior atenção e rigor no seguimento de alguns pacientes em relação à grande maioria dos casos. Também nos preocupam os pacientes que, embora inicialmente responsivos, deixam de se beneficiar com o uso de ¹³¹I ao apresentar recidivas e/ou metástases (38). Estes pacientes, que podem chegar a 70% dos casos de recidivas, poderiam se beneficiar de novas abordagens terapêuticas (39,40).

Uma proteína de membrana chamada NIS (*Sodium Iodine Symporter*) é responsável pelo transporte ativo de iodo na glândula tiróide (41). Esta proteína é essencial para a captação do iodo usado em análise cintilográfica de imagens, por exemplo na PCI, para detecção de metástases ou de recorrência, além de ser fundamental para erradicar os tecidos captantes de iodo remanescentes e os recorrentes ou metastáticos. Portanto, a necessidade da presença e integridade funcional da NIS faz dela um óbvio indicador de prognóstico no CDT. De fato, uma diminuição na habilidade para concentrar iodo radioativo é frequentemente detectada na maioria dos CDT, com grande variabilidade de um tumor para outro, o que é acompanhado de diminuição na expressão de NIS (42). A ausência completa de captação de iodo é vista em quase um terço dos casos, sendo paralela à perda da diferenciação, a um aumento no estadió tumoral e perda das funções específicas da tiróide (função do receptor de tirotrópina, acúmulo de iodo etc) (41,43). Utilizando uma técnica de quantificação do RNA mensageiro para NIS em tumores frescos e seguindo pacientes por um período que, atualmente, atinge 4 anos, observamos que os pacientes com CP cujos níveis de NIS eram muito baixos apresentavam recorrência e/ou metástases, enquanto que aqueles que possuíam elevados níveis de NIS se mantinham livres de doença, sugerindo que NIS possa identificar os tumores de comportamento mais agressivo (44).

Uma série de outros marcadores moleculares são promissores do ponto de vista clínico. Recentemente, ras, um oncogene associado com os estágios mais precoces do processo de dediferenciação da célula folicular, foi encontrado associado a tumores de pior evolução e a risco de morte por CDT (45,46). A mutação G-A, que resulta na substituição Gly>Asp no codon 13 do gene K-ras, e as mutações ativadoras dos genes K, N e H-ras parecem funcionar como indicadores independentes de mau prognóstico (46).

Outro gene frequentemente relacionado com a evolução de tumores é o gene p53, que aparece mutado em estadios mais finais do processo de dediferenciação e se associa com casos de pior prognóstico (45,47). A detecção de mutações de p53 pode ser feita através de imuno-histoquímica e pode auxiliar em identificar casos mais agressivos ou menos diferenciados histologicamente (48). No entanto, o valor da imuno-histoquímica para p53 como indicador de prognóstico isolado é duvidoso, o que é compreensível, já que o grau de diferenciação tumoral é apenas um dentre os vários fatores importantes para prognóstico listados na tabela 1 (48,49). Mais recentemente, tem-se identificado um polimorfismo do gene p53 em seu codon 72. Este polimorfismo resulta em proteínas p53 com menor capacidade de indução de apoptose, o que pode representar uma vantagem para a célula tumoral que apresentar esta mutação. Boltze e cols. demonstraram maior prevalência de tal polimorfismo entre os carcinomas anaplásicos da tiróide (50). Nós estendemos o estudo para o CDT, encontrando uma maior prevalência de mutações do codon 72, em particular da variante Pro/Pro, em CP (10,3% dos casos) e em CF (19% dos casos) do que em nossa população controle (1,9%). Embora estas variantes polimórficas representem maior risco para desenvolvimento de CP (OR = 5,299; 95% IC: 2,334-40,436) e de CF (OR = 9,714; 95% IC: 2,334-40,436), infelizmente, não conseguimos demonstrar correlação com a evolução dos casos (51).

Outros possíveis marcadores de prognóstico poderiam ser os genes envolvidos na progressão e metastatização à distância dos tumores. Um destes genes é o maspin, que pode funcionar como um inibidor de invasão local no CP e provavelmente dependa da função regulatória de p53 (52). Outros genes, como aqueles envolvidos na apoptose e o gene da telomerase, foram ativamente investigados como possíveis marcadores de evolução, mas nenhum se mostrou particularmente interessante até o momento.

NOVAS ARMAS TERAPÊUTICAS

A maior parte das mortes atribuídas ao câncer de tiróide ocorre nos 2 a 5% de casos que perdem ou diminuem consideravelmente sua habilidade de captar iodo, de produzir tiroglobulina e/ou de expressar o receptor de TSH, o que torna estes casos mais difíceis de monitorar e menos responsivos à terapêutica tradicional com radioiodo. Várias alternativas terapêuticas já foram empregadas nestes pacientes com câncer progressivo. A quimioterapia convencional não é efetiva na maior parte dos casos. Esse fato foi confirmado em um ensaio de fase II com etoposide em que não se obteve resposta em nenhum dos pacientes (53). Mais recentemente, têm-se aventado novas condutas terapêuticas baseadas nos fatores moleculares de progressão, angiogênese e metástase à distância. Juntamente com a reativação de fatores envolvidos na apoptose, controle da expressão de oncogenes erroneamente ativados ou de genes supressores tumorais inapropriadamente desativados, estas novas condutas deverão mudar o prognóstico dos pacientes com carcinomas pouco responsivos nas próximas décadas. Algumas destas estratégias estão delineadas abaixo.

Gene *ras*

Como *ras* desempenha um papel central no processo da tumorigenese tireoidiana, participando dos estágios mais iniciais do processo, seja por sofrer mutações, seja por ativação dos seus reguladores, levando à expressão das proteínas Ras, seria um óbvio alvo para terapia gênica (45). Várias drogas vêm sendo pesquisadas, como as moléculas *antisense*, isto é, compostos de até 25 oligonucleotídeos que, ao se ligarem ao mRNA, bloqueiam a expressão e inibem a síntese de proteínas. Drogas baseadas nesta estratégia parecem funcionar em tumores sólidos e a combinação de ISIS 2503 (*ISIS Pharmaceuticals Inc.*, Carlsbad, CA-EUA) e gencitabina, um análogo de nucleosídeo, diminui a viabilidade de células tireoidianas *in vitro* (54). O fenilacetato, uma droga antineoplásica que provavelmente afeta as atividades pós-translacionais de Ras, diminui o crescimento relacionado ou não ao TSH em células tireoidianas, induz captação de iodo e secreção de tiroglobulina, também inibe a secreção do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF), inibindo, portanto, a angiogênese, além de agir em cooperação com o ácido retinóico na diminuição do crescimento tumoral (55). Outro grupo de drogas relacionadas à translocação de *ras* ativado para a membrana citoplasmática é o dos inibidores da farnesil transferase. Dois protocolos clínicos de fase I estão testando o BMS-214662, um com-

posto que reduz a transdução de *ras*, em pacientes com tumores da tiróide que expressam o receptor Her2/, comumente hiperexpresso no CP, em combinação com a herceptina (Herceptin), um anticorpo antireceptor de Her2/neu - ver abaixo (56). Inibidores de Raf, um efector *downstream* de *ras*, como o ISIS 5132, têm demonstrado inibir crescimento e induzir apoptose com mínimos efeitos colaterais nos estudos de fase I (57). Inibidores de MEK, um sinalizador comum de várias vias, inclusive de *ras*, já estão sendo testados em estudos de fase II (56).

Receptores de Tirosoquinases – Ret

Os receptores tirosoquinases são frequentemente ativados constitutivamente por mutações ou rearranjos, e comumente hiperexpressos nos cânceres da tiróide, estando envolvidos nos processos de iniciação tanto do carcinoma medular quanto do CP. Rearranjos envolvendo o domínio tirosoquinase do gene *ret* são frequentemente encontrados no CP, especialmente quando relacionados à radiação ionizante (58). Além disso, é freqüente a identificação de hiperexpressão de uma série de outros receptores de tirosoquinases no câncer da tiróide, incluindo o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento de epiderme (EGF), fator de crescimento de hepatócitos (*c-Met*), VEGF, insulina e o IGF-1. Podemos inibir o VEGF e o EGF com anticorpos monoclonais. Uma série de estudos, alguns já em fase II, estão usando tais anticorpos, como o bevizumab (*Avastin*, *Genentech Inc*, *South San Francisco*, CA - EUA) (56). Antagonistas do VEGF, como o SU5416 (*Semaxanib*, *Sugen Inc*, *South San Francisco*, CA - EUA) e pequenas moléculas inibidoras do receptor de tirosoquinase como o ZD1839 (*Iressa*, *AstraZeneca Pharmaceuticals*, *Newark*, NJ) e o ZD6474 parecem promissores. Um sucesso notável foi alcançado no tratamento da leucemia mielóide crônica com o uso do mesilato de imatinibina (STI571), um inibidor da ativação constitutiva da *abl* quinase (59). Este composto também é efetivo contra outras quinases, e estudos adicionais vêm sendo feitos em uma série de tumores sólidos cuja patogênese está ligada às tirosoquinases. Mais de 20 drogas, a maior parte delas inibidoras competitivas de ATP, estão sendo testadas e já estão disponíveis, no mercado japonês, o Herceptin, o Glivec e a Iressa (60).

Terapia Antiangiogênica

Além dos inibidores de angiogênese que atuam na via das tirosoquinases, tem-se investigado drogas que agem por outras vias. A talidomida, uma droga cujo efeito na inibição de formação de novos vasos não é ainda com-

preendido, vem sendo testada em pacientes com tumores radio-resistentes, e dados preliminares indicam uma diminuição de progressão da doença (56). As combrestatinas, em particular o fosfato de combrestatina A4, também vêm sendo testadas em pacientes, descrevendo-se regressão completa em um carcinoma anaplásico e parada de progressão em outro paciente com carcinoma medular metastático, embora tal efeito não tenha ocorrido em outros 2 pacientes com carcinomas anaplásicos e um segundo paciente com carcinoma medular (61).

Terapia Dirigida aos Controladores de Funções Celulares

Várias funções celulares de importância vital, incluindo a progressão do ciclo de divisão e o crescimento celular, são controladas pela cascata da fosfoinositolquinase (Pi3 quinase). Drogas atuando em mTOR ou na Akt, sinalizadores fundamentais desta cascata que leva à hiperexpressão de c-Myc e da ciclina D1 e à perda do gene supressor tumoral p27, freqüentemente observados no câncer da tiróide, poderão inibir progressão tumoral. O CCI-779, um análogo da rapamicina que atua sobre mTOR e, portanto, no ciclo celular, vem sendo testado em CDT (62).

Terapia Dirigida aos Controladores de Apoptose e Outros Alvos Potenciais

Uma série de agentes destinados a sinalizar o início da apoptose para as células tumorais que, caracteristicamente, desenvolvem resistência à morte celular programada, vem sendo desenvolvida. Um anticorpo chamado TRM-1, de alta afinidade pelo receptor de TRAIL, um membro da família do TNF que induz apoptose ativando a via das caspases, tem se mostrado eficiente *in vitro* e talvez possa ser usado em associação com outros agentes quimioterápicos também no CDT (63). O G3139 (*oblimersen*, Genasense, Genta Inc., Berkeley Heights, NJ), um oligonucleotídeo *antisense* que reduz a atividade e expressão do Bcl-2, também parece ter uso promissor em tumores sólidos (64).

Outros alvos potenciais para a terapia incluem os inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2), que induzem parada de crescimento de uma série de tumores sólidos; os inibidores da proteína Hsp90, envolvida nas vias de ativação de Akt e Raf; agentes demetiladores, como a 5-azacitidina, que, por inibir a hipermetilação de NIS, consegue restaurar a captação de iodo em algumas culturas de células tireoidianas; inibidores da histona deacetilase, como o peptídeo FR901228, que promove reexpressão de Tg e NIS em células anaplásicas e de carcinomas foliculares, inibidores do proteossoma como o PS-341 e outros (56,65).

Terapia Dirigida à Rediferenciação da Célula Folicular

A possibilidade de voltar a induzir a expressão de genes que foram silenciados ou de inibir a de genes inadequadamente expressos em células anormais é seguramente uma das maiores esperanças no tratamento do CDT, como em todos os tumores malignos do ser humano. O alvo mais óbvio para tal terapia no CDT seria o gene NIS, cuja reexpressão poderia permitir a detecção e terapia das células malignas da tiróide, além de várias outras células capazes de expressar NIS, como as glândulas salivares, mucosa gástrica, glândulas lacrimais, glândulas mamárias, plexo coróide, corpo ciliar do olho, pele e placenta (66). Estudos em ratos que sofreram xenotransplantes de uma linhagem folicular tireoidiana, FTC133, mostram que a reexpressão de NIS pode aumentar a captação de iodo (67). No entanto, apesar da captação de células prostáticas transfectadas com NIS haver sido aumentada em mais de 20 vezes em experimento *in vitro*, ocorreu um rápido efluxo do ¹³¹I, fazendo com que a dose absorvida pelas células tumorais seja muito baixa (68). Novas estratégias visando manter o iodo radioativo por mais tempo dentro das células vêm sendo desenvolvidas.

Outra possibilidade é o uso da isotretinoína, ou ácido retinóico, na rediferenciação da célula folicular. Este metabólito ativo da vitamina A, que regula a taxa de crescimento e diferenciação de vários tipos celulares, age ligando-se a receptores nucleares e é capaz de fazer células em cultura voltarem a exprimir seus marcadores de diferenciação, incluindo NIS (69). Uma extensa revisão das possibilidades oferecidas pelo ácido retinóico e suas limitações foi recentemente publicada pelos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (70).

Outro alvo para a terapia gênica poderia ser o gene p53, cuja inativação parece ser um evento chave para a progressão de tumores menos diferenciados (71). A reintrodução de p53 em células que perderam a forma selvagem do gene leva à reexpressão da tiroperoxidase, um característico marcador de diferenciação da célula folicular, e à parada de crescimento de células foliculares indiferenciadas (72,73).

Em resumo, nesta última década temos alcançado um nível de conhecimento e de compreensão dos mecanismos moleculares que envolvem a patogênese do câncer que nos permitem vislumbrar um novo e rico arsenal terapêutico. Devemos sentir, em breve, o impacto que o reconhecimento de pacientes de baixo e alto risco terá em nossa prática clínica.

É possível que novos ensaios sensíveis para Tg ou novos métodos de detecção precoce de células

folliculares permitam o seguimento dos pacientes de baixo risco submetidos apenas a tiroidectomias parciais, enquanto que devemos ser, em breve, capazes de oferecer aos pacientes de alto risco outras possibilidades além da clássica iodoterapia (74,75).

REFERÊNCIAS

1. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
2. Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):3-7.
3. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7.
4. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
5. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063-75.
6. Ruegger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-8.
7. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Melacrinis FF, Di Nicola A, Ventroni G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:507-14.
8. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002;95:488-98.
9. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-64.
10. Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1131-8.
11. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
12. Cady B. The changing role of the surgical oncologist. *Surg Clin North Am* 2000;80:459-69.
13. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-501.
14. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. Disponível em: <http://www.cancer.org/docroot/PRO/>. Acessado em 15/10/2003.
15. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
16. Shaha AR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. *Cancer* 1998;83:401-2.
17. Hadjieva T. Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer. *Onkologie* 2001;24:561-8.
18. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7:229-39.
19. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.
20. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
21. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95.
22. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
23. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
24. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:633-44.
25. Assumpção LVM, Souza SL, Ward LS. Avaliação de fatores de prognóstico no carcinoma diferenciado da tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46[resumo]: S131.
26. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
27. Souza SL, Montalli da Assumpção LV, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003;13:491-5.
28. Ward LS, Souza SL, Assumpção LVM. The impact of nodal metastases on prognosis of well-differentiated thyroid cancer suggest the practice of prophylactic neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:495-6.
29. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. Disponível em: http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html. Acessado em 15/10/2003.
30. Miralieu E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-3.
31. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Emura I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol* 1998;69:151-5.

32. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4043-9.
33. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:191-7.
34. La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW 3rd, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2000;35:955-9.
35. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997;79:2414-23.
36. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck* 1998;20:26-30.
37. Karavitaki N, Vlassopoulou V, Tzanela M, Tzavara I, Thalassinou N. Recurrent and/or metastatic thyroid cancer: therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:939-47.
38. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34-41.
39. Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001;1:103-15.
40. Carrasco N. The thyroid sodium-iodide symporter (NIS): Cloning and potential clinical applications. *Thyroid Today* 1999;22:1-11.
41. Ringel MD, Anderson J, Souza SL, Burch HB, Tambascia M, Shriver CD, et al. Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol* 2001;14:289-96.
42. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5627-32.
43. Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpção LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003;200:85-91.
44. Ward LS, Fagin JA. Molecular genetics of thyroid cancer: evidence that inactivation of tumor suppressor genes occurs at late stages of tumor progression. In: Handwerker S, editor. *Molecular and cellular pediatric endocrinology*. Totowa: Humana Press, 1998.p.201-11.
45. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226-35.
46. Shahedian B, Shi Y, Zou M, Farid NR. Thyroid carcinoma is characterized by genomic instability: evidence from p53 mutations. *Mol Genet Metab* 2001;72:155-63.
47. Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. *Histopathology* 1994;24:205-10.
48. Godballe C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998;108:243-9.
49. Boltze C, Roessner A, Landt O, Szibor E, Peters B, Schneider-Stock R. Homozygous proline at codon 72 of p53 as a potential risk factor favoring the development of undifferentiated thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2002;21:1151-4.
50. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LAC, Assumpção LVM, Ward LS. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. *Cancer Lett* 2003;in submission.
51. Boltze C, Schneider-Stock R, Meyer F, Peters B, Quednow C, Hoang-Vu C, et al. Maspin in thyroid cancer: its relationship with p53 and clinical outcome. *Oncol Rep* 2003;10:1783-7.
52. Leaf AN, Wolf BC, Kirkwood JM, Haselow RE. Phase II study of etoposide (VP-16) in patients with thyroid cancer with no prior chemotherapy: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1385). *Med Oncol* 2000;17:47-51.
53. Ringel MD, Greenberg M, Chen X, Hayre N, Suzuki K, Priebat D, et al. Cytotoxic activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *Thyroid* 2000;10:865-9.
54. Eigelberger MS, Wong MG, Duh QY, Clark OH. Phenylacetate enhances the antiproliferative effect of retinoic acid in follicular thyroid cancer. *Surgery* 2001;130:931-5.
55. Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1947-60.
56. Cunningham CC, Holmlund JT, Schiller JH, Geary RS, Kwok TJ, Dorr A, et al. A phase I trial of c-Raf kinase antisense oligonucleotide ISIS 5132 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:1626-31.
57. Ward LS. Molecular basis for the diagnosis and therapy of the thyroid cancer. *Rev Bras Clin Terap* 2000;26:103-7.
58. Druker BJ. Chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol* 2003;40:1-3.
59. Traxler P. Tyrosine kinases as targets in cancer therapy - successes and failures. *Expert Opin Ther Targets* 2003;7:215-34.
60. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002;62:3408-16.
61. Mita MM, Mita A, Rowinsky EK. The Molecular Target of Rapamycin (mTOR) as a Therapeutic Target Against Cancer. *Cancer Biol Ther* 2003;2:S169-77.

62. Voelkel-Johnson C. An antibody against DR4 (TRAIL-R1) in combination with doxorubicin selectively kills malignant but not normal prostate cells. *Cancer Biol Ther* 2003;2:283-90.
63. Morris MJ, Tong WP, Cordon-Cardo C, Drobnjak M, Kelly WK, Slovin SF, et al. Phase I trial of BCL-2 antisense oligonucleotide (G3139) administered by continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:679-83.
64. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain KB. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻-symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2449-57.
65. Carrasco N. The thyroid sodium-iodide symporter (NIS): Cloning and potential clinical applications. *Thyroid Today* 1999;22:1-11.
66. Smit JW, Schroder-van der Elst JP, Karperien M, Que I, Stokkel M, van der Heide D, et al. Iodide kinetics and experimental (131)I therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1247-53.
67. Haberkorn U, Kinscherf R, Kissel M, Kubler W, Mahmut M, Sieger S, et al. Enhanced iodide transport after transfer of the human sodium iodide symporter gene is associated with lack of retention and low absorbed. *Gene Ther* 2003;10:774-80.
68. Schmutzler C, Schmitt TL, Glaser F, Loos U, Köhrle J. The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. *Mol Cell Endocrinol* 2002;189:145-5.
69. Coelho, Sabrina M, Corbo, Rossana, Buescu, Alexandru, et al. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:190-7.
70. Horie S, Maeta H, Endo K, Ueta T, Takashima K, Terada T. Overexpression of p53 protein and MDM2 in papillary carcinomas of the thyroid: Correlations with clinicopathologic features. *Pathol Int* 2001;51:11-5.
71. Fagin JA, Tang SH, Zeki K, Di Lauro R, Fusco A, Gonsky R. Reexpression of thyroid peroxidase in a derivative of an undifferentiated thyroid carcinoma cell line by introduction of wild-type p53. *Cancer Res* 1996;56:765-71.
72. Moretti F, Nanni S, Farsetti A, Narducci M, Crescenzi M, Giuliacci S, et al. Effects of exogenous p53 transduction in thyroid tumor cells with different p53 status. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:302-8.
73. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
74. Zophel K, Wunderlich G, Smith BR. Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2003;13:861-5.

Endereço para correspondência:

Laura S. Ward
Laboratório de Genética Molecular do Câncer
Medicina Interna, Clínica Médica - FCM
Rua Tessália Vieira de Camargo 161
13081-970 Campinas, SP
Fax: (19) 3289-4107
e.mail: ward@unicamp.br