

Aspectos moleculares do carcinoma papilífero de tireoide

Molecular aspects of papillary thyroid carcinoma

Aspectos moleculares del carcinoma papilar de tiroides

Recebido: 07/01/2023 | Revisado: 20/01/2023 | Aceitado: 22/01/2023 | Publicado: 01/02/2023

Ana Cristina Carneiro Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-2390>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: anacristina.c.m@hotmail.com

Larissa Carvalho Viegas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-8870>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: lariacarvalhoviegas@gmail.com

Leila Rodrigues Danziger

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4524-8953>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: leilamais@gmail.com

Eriston Vieira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-0106>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: eristongomes@alumni.usp.br

Resumo

Introdução: O câncer de tireoide apresenta-se como a neoplasia endócrina mais frequente. A patogênese do câncer de tireoide considera mutações conduzindo à progressão através de um processo de dediferenciação gerando carcinomas bem diferenciados, como papilar e folicular, e progredindo para carcinomas de tireoide pouco diferenciados, indiferenciados ou anaplásicos. **Objetivo:** Descrever as principais alterações moleculares para o desenvolvimento do CPT. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa. Foram utilizadas as bases de dados, PUBMED, SCIELO, Science Direct, Google Acadêmico e Instituto Nacional de Câncer. Como critério de inclusão/exclusão, foram utilizados artigos compreendidos entre 2004 e 2022, nas línguas portuguesa e inglesa. **Resultados e discussão:** As alterações moleculares do PTC, surgem pela mutação inicial em algum gene envolvido na regulação de proliferação e/ou na diferenciação celular, levando a expansão clonal da célula geneticamente modificada devido a sua capacidade de proliferação e escape ao controle do ciclo celular através de alterações em genes, tais como, *BRAF*, *KRAS*, *NTRK1* e *RET*. **Conclusão:** O início e a progressão do câncer de tireoide compreendem múltiplas alterações genéticas, das quais as mutações que levam à ativação das vias de sinalização MAPK e PI3K-AKT. Os genes alterados que afetam esta via incluem mutações nos genes que codificam transdutores de sinal intracelulares RAS e BRAF e rearranjos nos receptores tirosina quinase RET/PTC. Esses dados são de suma importância para a compreensão do mecanismo fisiopatológico desta condição, bem como oferecem a base para um diagnóstico mais assertivo e tratamento mais específico, propiciando um prognóstico mais favorável e com menos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Carcinoma papilífero da tireoide; Mutações gênicas.

Abstract

Introduction: Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm. The pathogenesis of thyroid cancer considers mutations leading to progression through a process of dedifferentiation generating well-differentiated carcinomas, such as papillary and follicular, and progressing to poorly differentiated, undifferentiated or anaplastic thyroid carcinomas. **Objective:** To describe the main molecular alterations for the development of PTC. **Methodology:** This is a narrative review. The databases PUBMED, SCIELO, Science Direct, Google Scholar and the National Cancer Institute were used. As inclusion/exclusion criteria, articles comprised between 2004 and 2022, in Portuguese and English. **Results and discussion:** PTC molecular alterations arise from the initial mutation in some gene involved in the regulation of proliferation and/or cell differentiation, leading to clonal expansion of the genetically modified cell due to its ability to proliferate and escape cell cycle control through changes in genes such as *BRAF*, *KRAS*, *NTRK1* and *RET*. **Conclusion:** The onset and progression of thyroid cancer comprises multiple genetic changes, including mutations that lead to activation of MAPK and PI3K-AKT signaling pathways. Altered genes that affect this pathway include mutations in genes encoding RAS and BRAF intracellular signal transducers and rearrangements in RET/PTC receptor tyrosine kinase. These data are extremely important for understanding the pathophysiological mechanism of this condition, as

well as providing the basis for a more assertive diagnosis and more specific treatment, providing a more favorable prognosis with fewer side effects.

Keywords: Thyroid cancer; Papillary thyroid carcinoma; Gene mutations.

Resumen

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común. La patogenia del cáncer de tiroides considera mutaciones que conducen a la progresión a través de un proceso de desdiferenciación que genera carcinomas bien diferenciados, como papilar y folicular, y progresa a carcinomas de tiroides pobremente diferenciados, indiferenciados o anaplásicos. **Objetivo:** Describir las principales alteraciones moleculares para el desarrollo de CPT. **Metodología:** Esta es una revisión narrativa. Se utilizaron las bases de datos PUBMED, SCIELO, Science Direct, Google Scholar y el Instituto Nacional del Cáncer. Se utilizaron como criterios de inclusión/exclusión artículos comprendidos entre 2004 y 2022, en portugués e inglés. **Resultados y discusión:** Las alteraciones moleculares del PTC surgen de la mutación inicial en algún gen involucrado en la regulación de la proliferación y/o diferenciación celular, dando lugar a la expansión clonal de la célula modificada genéticamente debido a su capacidad de proliferar y escapar al control del ciclo celular a través de cambios en genes como *BRAF*, *KRAS*, *NTRK1* y *RET*. **Conclusión:** La aparición y progresión del cáncer de tiroides comprende múltiples cambios genéticos, incluidas mutaciones que conducen a la activación de las vías de señalización MAPK y PI3K-AKT. Los genes alterados que afectan esta vía incluyen mutaciones en genes que codifican transductores de señales intracelulares RAS y BRAF y reordenamientos en el receptor de tirosina cinasa RET/PTC. Estos datos son de suma importancia para comprender el mecanismo fisiopatológico de esta condición, además de brindar la base para un diagnóstico más asertivo y un tratamiento más específico, proporcionando un pronóstico más favorable con menos efectos secundarios.

Palabras clave: Cáncer de tiroides; Carcinoma papilar de tiroides; Mutaciones genéticas.

1. Introdução

O termo “Câncer” designa um conjunto de alterações, com múltiplas manifestações clínicas, apresentando diferentes tipos de evolução e formas de tratamentos. Portanto, se trata de uma condição clínica que, certamente, traz uma importante mudança na vida do paciente acometido, seja do ponto de vista físico, econômico e/ou social (Grani et al., 2020). Sobretudo, o câncer é uma condição patológica de natureza genética, ocorrendo a partir de alterações em regiões específicas do DNA da célula (INCA, 2020). Esse tipo de tumor tem fundamentação na etiologia patológica, visto que os mecanismos de regulação são ineficientes para impedir a proliferação celular intensa (Kumar et al., 2018).

1.1 Câncer de tireoide

Apresentação de massas volumosas no pescoço e com evolução rápida são sugestivas do carcinoma indiferenciado. Nesse caso, o prognóstico é quase uniformemente fatal, uma vez que o tumor alcança estruturas vitais da região do pescoço, tais como a traqueia e o esôfago. O carcinoma medular, em sua forma esporádica, ou seja, não familiar, cursa com a exposição de massa tireoidiana, somada a sintomas clínicos locais, tais como, disfagia e/ou rouquidão. Aqueles com síndromes familiares configuram com sintomas locais na tireoide ou com neoplasias endócrinas disseminadas por outros órgãos (e.g. glândulas paratireoides) (Kumar et al., 2018).

A glândula tireoide pode sofrer alterações de natureza celular, histológica e/ou metabólica. Tais alterações, podem ocasionar lesões de ordem benigna ou maligna, sendo o câncer de tireoide a mais comum da região da cabeça e pescoço e a mais frequente entre as neoplasias endócrinas. A apresentação e disseminação desse tipo de câncer são decorrentes de alterações na ordem dos distúrbios do crescimento e da diferenciação celular, sendo evidenciado desordens celulares em volume, número, diferenciação, crescimento, atividade metabólica e capacidade funcional (Vilar & Kater, 2021). Neste sentido, a hiperplasia é bastante significativa, pois tende-se a apresentar como uma resposta adaptativa patológica de células capazes de replicação e divisão celular não limitada (Kumar et al., 2018). A tireoide é uma glândula localizada anteriormente à traqueia, entre a cartilagem cricoide e a incisura supraesternal, e posteriormente, entre a quinta vértebra cervical e a primeira torácica. Anatomicamente, apresenta dois lobos e um istmo central, um peso aproximado de 15 a 25 gramas (no adulto), tendo um formato

que se assemelha a uma borboleta, além de quatro glândulas paratireoides na região posterior produtoras de paratormônio. Fisiologicamente, possui função endócrina por meio da produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), que atuam em todos os sistemas do organismo. Ambos os hormônios estão envolvidos no desenvolvimento normal dos tecidos do cérebro, metabolismo de biomoléculas (lipídios, carboidratos e proteínas), regulação dos batimentos cardíacos, estímulo da respiração celular e regulação do ciclo menstrual (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2013). A função tireoidiana é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O estímulo hipotalâmico, por meio do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), atua na síntese e na liberação do hormônio estimulante da tireoide, a tireotrofina (TSH) pela adeno-hipófise, o qual estimula a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos. Após a produção dos hormônios T3 e T4, ocorre um efeito de *feedback* negativo sobre a hipófise e o hipotálamo e consequente autorregulação da síntese hormonal pela glândula tireoide, conforme a disponibilidade sistêmica de iodo inorgânico (Silveiro & Satler, 2015).

O câncer de tireoide é de ocorrência rara (cerca de 1% de todos os tipos de cânceres). Esse tipo de tumor pode ser decorrente tanto de células tireoidianas (foliculares [90%] e parafoliculares [3-4%]), quanto não tireoidianas (5%). O mesmo pode, portanto, ser subclassificado como papilíferos, foliculares, indiferenciados ou anaplásicos, sendo estes originados das células foliculares. Já o carcinoma medular, advém das células parafoliculares e não tireoidianas (como linfomas, por exemplo). Quando folicular, trata-se de nódulos simples, esses bem circunscritos ou amplamente infiltrados, indolores e de evolução lenta, sendo o prognóstico dependente da extensão alcançada pela invasão, bem como pelo estágio apresentado (Grani et al., 2020).

1.1.1 Sinais e sintomas

No caso de carcinoma papilar, a principal forma de apresentação são nódulos assintomáticos e, inicialmente, tem-se o aparecimento de um linfonodo cervical. Essa é a apresentação convencional, clínica e ecograficamente detectável, geralmente, parcialmente encapsulados, raramente císticos ou necróticos. Geralmente, esses nódulos são encontrados bilateralmente nos lobos da glândula tireoide e, aqueles de maior diâmetro, podem invadir os gânglios linfáticos cervicais. No entanto, rouquidão, disfagia, tosse e dispneia evidenciam prognóstico avançado (Kumar et al., 2018).

Além de fatores genéticos, os quais serão posteriormente mais apropriadamente abordados, a exposição à radiação na região da cabeça e pescoço, histórico pessoal de bócio, nódulo tireoidiano e histórico familiar, são fatores identificados como positivamente associados ao câncer de tireoide. Outros fatores, tais como, a ingestão insuficiente de iodo, o tabagismo, o consumo de álcool e o histórico do ciclo menstrual e reprodutivo, são considerados como importantes indícios na determinação do câncer (Volpi, 2021). Nesse contexto, o fator tabagismo é o fator ambiental de maior preocupação, particularmente entre as duas primeiras décadas de vida (Kumar et al., 2018).

1.1.2 Histopatogenia do câncer de tireoide

Quanto ao estudo histopatológico na manifestação papilar, as lesões neoplásicas podem apresentar áreas de fibrose, calcificações e císticas. Existem ainda tumores bem circunscritos, encapsulados e com infiltração no parênquima adjacente com margens indefinidas. Em um aspecto histológico do câncer de tireoide folicular, as células são dispostas de maneira regular, uniforme, com a formação de pequenos folículos contendo coloide. Em certos casos, a diferenciação folicular pode apresentar ninhos aparentes, sem coloide. Quando amplamente invasivos, é evidenciado infiltração pelo parênquima e tecidos moles extratireoidianos. No caso do câncer anaplásico, as células incluem características morfológicas variáveis, tais como, células gigantes, fusiformes, ou ambas as formas combinadas. No carcinoma medular, as células que se apresentam de formas poligonais fusiformes tendem a ser o tipo celular dominante, e ainda, são encontrados como característica distintiva dos demais, a ocorrência de depósitos amiloides formados a partir de alterações no hormônio proteico calcitonina, esse produzido a partir das células

parafoliculares (Células C). A presença de hiperplasia multicêntrica nas células C é uma das características peculiares dos cânceres medulares familiares, e que está geralmente ausente nas lesões esporádicas (Kumar et al., 2018; Brasileiro, 2019).

1.1.3 Recorrência e estadiamento do câncer de tireoide

Segundo a Sociedade Americana de Tireoide (*American Thyroid Association - ATA*), o risco de recorrência de câncer de tireoide segue a seguinte classificação: baixo risco, diâmetro extratireoidiano ≤ 5 cm, micrometástases linfonodais $< 0,2$ cm; risco intermediário, extensão extratireoidiana mínima, histologia agressiva > 5 cm, linfonodos 0,2-3,0 cm, invasão vascular mínima; alto risco, extensão extratireoidiana grosseira, ressecção tumoral incompleta, linfonodo > 3 cm, invasão vascular extensa, metástase a distância (Volpi, 2021). Além disso, os critérios de estadiamento do câncer de tireoide pelo sistema TNM (Tumor/Linfonodo/Metástase) da *American Joint Committee on Cancer/Tumor, Node, Metastasis (AJCC/TNM)* é um importante preditor do risco de morte, mas não é um bom preditor de risco de recorrência/persistência tumoral. Os critérios de estadiamento deste câncer estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Sistema de estadiamento de câncer de tireoide.

Tumor Primário (T)	Tx – Tumor primário não pode ser acessado
	T0 – Sem evidências de tumor primário
	T1a – Tumor $\leq 1,0$ cm limitado à tireoide
	T1b – Tumor $> 1,0$ e $\leq 2,0$ cm limitado à tireoide
	T2 – Tumor $> 2,0$ e $\leq 4,0$ cm limitado à tireoide
	T3a – Tumor $> 4,0$ cm limitado à tireoide
	T3b – Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana envolvendo apenas musculatura
Linfonodos Regionais (N)	T4a – Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira moderada incluindo invasão de tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago e/ou nervo laríngeo recorrente
	T4b – Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira avançada incluindo invasão de fáscia pré-vertebral, artéria carótida e/ou vasos mediastinais
Metástase a distância (M)	NOTA: As categorias T devem ser subdivididas em: (s) tumor solitário ou (m) tumor multifocal (o maior foco tumoral definirá a categoria T nos tumores multifocais).
	Nx – Linfonodos não podem ser acessados
	N0a – Sem evidências citológicas ou histopatológicas de metástases linfonodais regionais, com 1 ou mais linfonodos benignos confirmados por citopatologia ou histopatologia
	N0b – Sem evidências clínicas ou radiológicas de metástases linfonodais locorregionais
	N1a – Metástases para linfonodos do nível VI e VII (pré-traqueais, paratraqueais, pré-laríngeos/ linfonodos de Delphian e/ou mediastinais superiores) unilaterais ou bilaterais
	N1b – Metástases para linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou retrofaríngeos
	M0 – Ausência de metástases a distância
	M1 – Presença de metástases a distância

Fonte: Volpi (2021).

1.1.4 Aspectos moleculares do câncer de tireoide

Os eventos moleculares envolvidos na evolução do câncer de tireoide incluem os mediadores capazes de modular processos imunes, tais como, ATP, ADP, AMP e adenosina, cujas concentrações extracelulares são controladas pela atividade das enzimas ectonucleosídeo trifosfato 5'- difosfohidrolase (E-NTPDase), E-5'-nucleotidase (E-5'-NT) e adenosina desaminase (ADA), as quais agem em receptores específicos, formando o sistema purinérgico (Cavalheiro et al., 2019).

Concomitantemente, a butirilcolinesterase (BChE), enzima secundária envolvida no processo de hidrólise do neurotransmissor acetilcolina em junções de várias terminações nervosas, pode desempenhar funções não-colinérgicas, visto que é capaz de influenciar em processos celulares como a proliferação, diferenciação e apoptose, ocasionando uma possível influência na tumorigênese. Além disso, existe correlação positiva entre as espécies reativas de oxigênio (EROs) e o desenvolvimento tumoral, na qual as EROs podem contribuir para a transformação neoplásica de células. As EROs são produzidas por processos oxidativos metabólicos, sendo os lipídios, proteínas e nucleotídeos (principalmente DNA) as moléculas mais afetadas. Os sistemas de defesa antioxidante trabalham para aliviar o estresse oxidativo causado pela produção aumentada das EROs. Assim, a alteração em um desses sistemas pode danificar esse equilíbrio e causar dano celular e, por fim, transformação maligna (Cavalheiro et al., 2019).

1.1.5 Aspectos imunológicos do câncer de tireoide

As ciclooxigenases (COXI e II), são enzimas que catalisam a formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, com ação de proliferação celular, porém, sem função evidente na indução tumoral. Logo, não é utilizada como um marcador de prognóstico. Por outro lado, a infiltração celular somada a produção tumoral de macromoléculas inflamatórias (COX2, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-23), promovem um microambiente dito permissivo para a progressão tumoral. Dessa forma, o estudo do sistema imunológico tireoidiano, bem como dos marcadores imunológicos (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD45RO, GRANZIMA B, CD69 e CD25), e a expressão de COX2, IL-17A, IL-1'beta', IL-10, IL-6, CD134 e IL-23 nas células em áreas tumorais em indivíduos de perfil inflamatório, sinalizam um prognóstico de carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), sendo o carcinoma papilífero o principal representante (Cunha et al., 2015).

1.1.6 Evidências terapêuticas

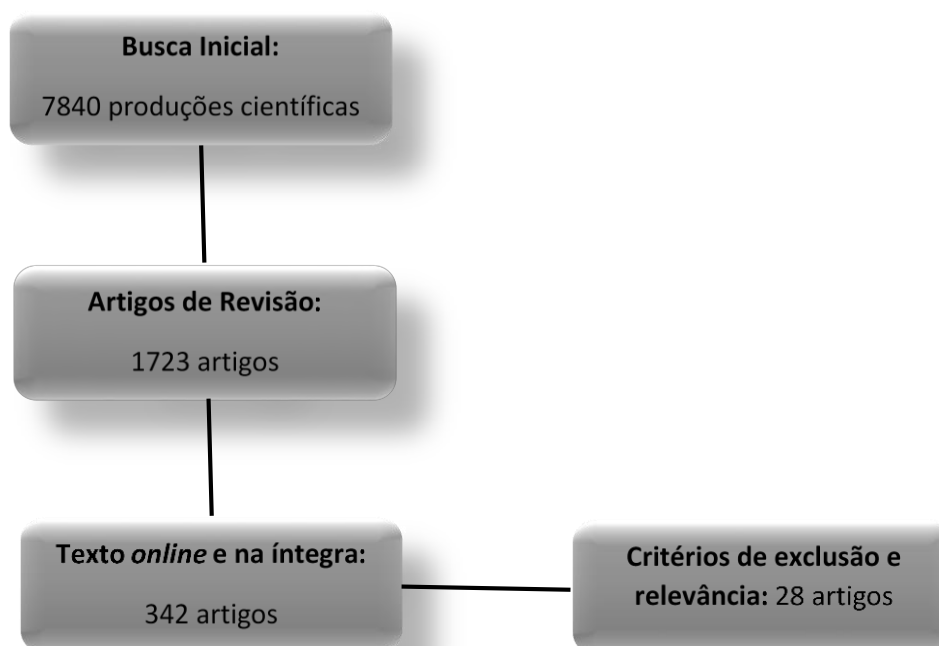
Tumores de tireoide são doenças cujo tratamento padrão e definitivo é o cirúrgico. A cirurgia pode ser a escolha inicial de tratamento ou ser aplicada como resgate terapêutico após um período de observação. A ressecção cirúrgica da glândula tireoide pode ser parcial (lobectomia), na qual se retiram o lobo acometido e porção suficiente do istmo (istmectomia), ou a remoção de todo o parênquima visível (tireoidectomia). Além disso, o tratamento do CDT papilífero e folicular pode ser feito através da realização da tireoidectomia total e parcial, radioiodoterapia (Iodo 131) ou da terapia supressiva com levotiroxina (T4). Ademais, para o carcinoma medular da tireoide, o tratamento-padrão para todos os pacientes é realização da tireoidectomia total associada a dissecação de compartimentos cervicais. No carcinoma indiferenciado ou anaplásico, é realizada cirurgia (tireoidectomia), juntamente com radioterapia (RxT) e quimioterapia (Qxt), como forma de tratamento paliativo. Em casos de metástase, realiza-se traqueostomia e gastrostomia (Volpi, 2021).

2. Metodologia

Este trabalho compreende uma revisão narrativa de literatura abordando as principais alterações moleculares no desenvolvimento do câncer da tireoide, em especial o subtipo papilífero. Foi realizada uma busca nos bancos de dados (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Science Direct* e Google Acadêmico, além de sites específicos, tais como, Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Foram utilizados como descritores as palavras “câncer de tireoide”, “câncer papilífero de tireoide”, “alterações moleculares”, “genes de câncer de tireoide” e seus respectivos equivalentes na língua inglesa, além dos operadores booleanos “and” e “or”. A partir dos descritores supracitados, o critério de inclusão foi a utilização de artigos compreendidos entre 2004 a 2023, disponíveis em português e inglês.

Inicialmente foram encontradas 7840 produções científicas com os descritores supracitados. A partir desta busca inicial, foram selecionados apenas artigos de revisão, obtendo um total de 1723 artigos. Desses, foram selecionados somente aqueles que apresentavam o texto na íntegra e disponíveis *online*, obtendo um total de 342 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos artigos duplicados nas diferentes bases de dados, aqueles que não relacionavam o câncer da tireoide com alterações moleculares específicas (genes) e aqueles com dados quantitativos e qualitativos desatualizados, sendo utilizadas 28 produções científicas mais relevantes para a confecção deste estudo. O processo de seleção dos artigos utilizados encontra-se resumido no fluxograma da figura 1. A análise dos dados foi realizada seguindo as três etapas descritas por Minayo (2013), sendo (i) pré-análise, (ii) exploração do material e (iii) o tratamento e interpretação dos resultados obtidos (Minayo et al., 2013).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos utilizados no presente estudo.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Alterações moleculares no câncer papilífero de tireoide

A visão clássica da patogênese do câncer de tireoide considera os carcinomas de tireoide como tumores que acumulam mutações que impulsionam a progressão por meio de um processo de dediferenciação. Nos últimos anos, no entanto, estudos genômicos e epigenômicos transformaram nossa visão do câncer de tireoide. De fato, o desenvolvimento do sequenciamento completo do exoma e das modalidades de sequenciamento de próxima geração lançaram nova luz sobre as principais mutações oncogênicas que levam ao câncer de tireoide, confirmando a existência de genes condutores previamente conhecidos e identificando novos genes, vias de sinalização e novos mecanismos envolvidos na célula da tireoide. diferenciação, iniciação e progressão do câncer (Riesco-Eizaguirre & Santisteban, 2016). As principais mutações que levam ao desenvolvimento de carcinomas da tireoide são conhecidas há muitos anos e foram confirmadas em estudos de sequenciamento. Dois eventos principais podem produzir essas alterações genéticas, sendo, mutações somáticas e rearranjos cromossômicos. Enquanto as primeiras são causadas pela alteração de um ou vários nucleotídeos no DNA e resultam na produção de uma proteína aberrante,

as segundas ocorrem pela fusão de diferentes genes que resultam na expressão anormal das proteínas afetadas. A maioria dos tumores de tireoide são considerados bem diferenciados, incluindo o carcinoma papilífero de tireoide (CPT), o histótipo mais comum com uma incidência de aproximadamente 80%. As estratégias atuais de tratamento para tumores bem diferenciados incluem tireoidectomia seguida de ablação com iodo radioativo (RAI) e supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH), com uma taxa de sobrevida global de 5 anos de 98% (Acuña-Ruiz et al., 2022).

Em 2014, a rede de pesquisa *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), a qual formou um banco de dados com uma quantidade considerável de mutações genéticas e dados clínicos, descreveu a primeira análise genômica integrativa de 496 CPTs e abriu um caminho de conhecimento que muitos outros estudos posteriormente ampliaram. Esses estudos genômicos revelaram aberrações tanto no DNA do tumor quanto no RNA em relação aos tecidos de controle pareados e também relataram alterações epigenéticas. O CPT está associado a uma baixa taxa de mutação, um dos menores entre os tumores sólidos, o que provavelmente explica seu comportamento clínico indolente (TCGA, 2014). O CPT é um tumor maligno de evolução lenta, porém relativamente benigno, quando comparado a outras malignidades e a maioria dos pacientes pode ser curada após o tratamento inicial apresentando um prognóstico otimista (Tang & Lee, 2010). Entretanto, aproximadamente 20% dos CPTs demonstram recorrência tumoral e alguns atingem estágios avançados. Variáveis clínico-patológicas, como células altas variante (*tall-cell variant*), estágio avançado, invasão vascular e metástase nodal ou à distância, estão relacionados ao comportamento agressivo do CPT. No entanto, os fatores e mecanismos que determinam o comportamento agressivo de alguns carcinomas papilíferos que resultam em recorrência e lesões metastáticas não são totalmente conhecidos (Siraj et al., 2016).

O CPT surge por meio da mutação inicial em algum gene envolvido na regulação de proliferação e/ou na diferenciação celular, o que leva a expansão clonal da célula geneticamente modificada devido à alta propriedade proliferativa e ao descontrole do ciclo celular, bem como dos sinais indutores à apoptose, causando o acúmulo de mutações de ordem sucessivas. Mutações somáticas em tumores de tireoide afetam principalmente componentes das principais vias oncogênicas, tais como, MAPK-RTK-RAS-RAF, PI3K-AKT-mTOR e componentes do ciclo celular ou da maquinaria de reparo do DNA. O CPT clássico é afetado principalmente por mutações em genes relacionados à via MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*). A via MAPK é importante na regulação da proliferação e sobrevivência celular. A duração e a amplitude da sinalização MAPK são controladas principalmente pela família RAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) serina/treonina quinase. Estes incluem mutações BRAF, NRAS, HRAS e KRAS. Outros genes como *NTRK1*, *RET* também foram relacionados ao desenvolvimento de CPT (Pimentel, 2018; Acuña-Ruiz et al., 2022). Embora o CPT seja caracterizado pela ativação da via MAPK, o TCGA definiu dois tipos genéticos diferentes, sendo, *BRAF-like* e *RAS-like*, uma vez que os genes mutados mais comumente conhecidos associados a malignidades da tireoide são *BRAF* e *RAS*. A maioria das mutações *BRAF* são encontradas no CPT clássico, enquanto as mutações *RAS* são vistas na variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide (VFCPT) e outras lesões malignas e benignas da tireoide com padrão folicular. Essas alterações tem base na intensidade e nas consequências da sinalização MAPK, levando a grandes diferenças na promoção do desenvolvimento e desdiferenciação tumoral (TCGA, 2014; Acuña-Ruiz et al., 2022).

3.1.1 Gene *BRAF*

A mutação e o rearranjo do gene *BRAF* desempenham papéis significativos na tumorigênese em vários tipos de câncer, incluindo câncer de tireoide, melanoma, gliomas e câncer de pulmão. A ativação da proteína *BRAF* transduz o sinal para os fatores moleculares a jusante e ativa toda a via MAPK (Lin et al., 2022). Foi demonstrado que a presença da mutação *BRAF* no PTC pressagia comportamento clínico agressivo, ou seja, recorrência do tumor, metástases linfonodais, extensão extratireoidiana e estágio avançado, no entanto, outros não conseguiram confirmar essa associação (Xing et al., 2005; Xing et al., 2013; Shafique & Baloch, 2019). Mais de 90% das mutações *BRAF* são do tipo T1799A, ou seja, mutação da timina para adenina (T1799A) no

éxon 15 do gene. Esta mutação de sentido trocado (*missense*) causa a conversão do aminoácido valina pelo glutamato (V600E) na proteína, levando ao aparecimento do genótipo BRAFV600E. Essa mutação gera a ativação constitutiva da proteína BRAF quinase, em que resulta da implantação de um resíduo carregado negativamente adjacente a um ponto de fosforilação (Ser599), o que resulta no rompimento de interações hidrofóbicas entre resíduos bem no local de ligação do ATP que mantém a conformação inativa da proteína. O BRAFV600E está presente em aproximadamente 50% do CPT e também é encontrado em variantes histológicas agressivas e câncer anaplásico de tireoide derivado do CPT, mas é raro em variantes foliculares e não é encontrado em câncer folicular de tireoide. O papel tumorigênico de BRAFV600E no desenvolvimento de CPT foi documentado em camundongos transgênicos BRAFV600E direcionados à tireoide. Células tireoidianas de rato superexpressas com BRAFV600E sugeriram que BRAFV600E é um iniciador da tumorigênese e é necessário para a progressão do tumor em CPT (Tang & Lee, 2010). Esse gene pode ser igualmente ativado por rearranjo intracromossômico, através de uma inversão paracêntrica do cromossomo 7q, com a consequente fusão com o gene *AKAP9* (*A-kinase anchoring protein 9*) - grupo de proteínas estruturalmente diversas que têm a função comum de se ligar à subunidade reguladora da proteína quinase A (PKA) e confinar a holoenzima a locais discretos dentro da célula. A proteína de fusão resultante apresenta uma elevada atividade quinásica. Este rearranjo foi encontrado primariamente em tumores associados à história recente de exposição à radiação, em cerca de 11% dos CPT que se desenvolveram, 5-6 anos após exposição à radiação ionizante (Pimentel et al., 2018).

No CPT, a mutação *BRAF* está intimamente associada à extensão extratireoidiana, metástase, recorrência da doença e até mortalidade do paciente. Muitos dos desarranjos moleculares promovidos por, ou associados a mutação *BRAF* foram identificados, incluindo superexpressão de genes promotores de tumor, supressão de genes supressores de tumor e silenciamento de genes de manipulação de iodo da tireoide, resultando em falha de tratamento com radioiodo contra CPT. A mutação *BRAF* pode ser prontamente testada em biópsia por aspiração com agulha fina da tireoide, com altas probabilidades preditivas pré-operatórias para resultados clínico-patológicos de CPT. Como tal, o conhecimento do status da mutação *BRAF* pode facilitar uma estratificação de risco mais precisa e uma melhor tomada de decisão em várias etapas do manejo do CPT, desde o planejamento pré-operatório inicial até as decisões pós-operatórias, sobre tratamento apropriado com radioiodo e supressão do hormônio estimulante da tireoide e às seleções de modalidades de vigilância apropriadas para a recorrência de CPT. A maior utilidade do status da mutação *BRAF* é naqueles casos em que os critérios clinicopatológicos tradicionais sozinhos não seriam confiáveis na estratificação de risco e no manejo do CPT. O uso desse marcador molecular exclusivo, em conjunto com fatores de risco clinicopatológicos convencionais, para auxiliar no prognóstico de PTC pode melhorar a eficiência do tratamento do câncer de tireoide (Xing et al., 2010).

3.1.2 Gene *KRAS*

A cascata RAS/RAF/MEK/MAP quinase desempenha um papel crucial na proliferação de células tumorais. O gene *KRAS* - *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten), está posicionado no *locus* 12p12.1 e compreende 6 éxons distribuídos em 0.3 Kb. Este gene gera a proteína K-RAS, que está envolvida na via MAPK, que regula a divisão celular. Exclusivamente os éxons 2, 3 e 4 são codificantes. Enquanto o éxon 5 sofre o *splicing* alternativo. Nesse sentido, os éxons 1 e 6 são regiões não traduzidas no RNAm do *KRAS*. O proto-oncogene *KRAS* codifica uma proteína de 21 kDa (P21), a qual é localizada na membrana plasmática de todas as células humanas, em condições de normalidade. A P21 tem a função fisiológica de receber um sinal de um receptor de tirosina-quinase. Este consente a ligação de fatores de crescimento na face externa da membrana plasmática, levando, em último caso, a eventos que propiciam a proliferação celular. Logo, quando se tem a mutação deste gene, resultando em um oncogênese ativo, que desencadeia a proliferação celular desordenada. A mutação p.D38E no gene *KRAS* está presente em um local crítico no desempenho da proteína *KRAS*, na qual

compreende de forma conservada o *G box*, que se liga ao GTP, acarretando na ativação da quinase. Esta sinaliza eventos a jusante (*downstream*), que proporcionam a sobrevivência e a proliferação celular. Em condições de normalidade, as proteínas RAS hidrolisam o GTP a GDP, tornando a quinase inativa. As mutações nessas regiões eliminam a atividade GTPase da proteína KRAS, resultando a quinase constitutivamente ativa e oncogênica, bem como no gene *KRAS* em que a maioria das mutações estão nos códons 12 e 13 (Italiano et al., 2010; Pimentel et al., 2018).

3.1.3 Gene *NTRK1*

O *NTRK1* (*neurotrophic receptor tyrosine kinase 1*) codifica-se a um receptor ligado a membrana que, após a ligação da neurotrofina, fosforila a si mesma e aos membros da via MAPK. A presença desta quinase leva a diferenciação celular e pode desempenhar um papel na especificação de subtipos de neurônios sensoriais, dela derivam as proteínas denominadas TRK-T1, TRK-T2 e TRK-T3, que quando rearranjadas com sequências cromossômicas resultam em diferentes produtos quiméricos, ativando assim a atividade oncogênica. Os oncogenes TRK surgem de rearranjos do gene *NTRK1* (também conhecido como *TRKA*) no cromossomo 1. *NTRK1* codifica o receptor de alta afinidade para o fator de crescimento nervoso (NGF - *Nerve Growth Factor*); exercendo um papel crítico para o desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central e periférico, além disso, estimula a proliferação de vários tipos de células como linfócitos, queratinócitos e células da próstata. Rearranjos somáticos do gene *NTRK1* no PTC são menos comuns do que aqueles envolvendo o gene *RET*; sua frequência é de aproximadamente 12 - 15% (Matsuo et al., 2004).

Apesar da alta frequência de rearranjos cromossômicos no PTC (cerca de 60% dos casos), as bases moleculares subjacentes à predisposição dos tireoidócitos a sofrer rearranjos cromossômicos não são completamente compreendidas. A capacidade intrínseca de uma célula de reparar quebras de fita dupla (DSBs - *double strand breaks*) do DNA pode contribuir para rearranjos cromossômicos. A análise da sequência dos pontos de interrupção genômica dos oncogenes TRK específicos da tireoide revelou a presença de homologia de sequência curta entre os genes de rearranjo e apenas uma pequena deleção/inserção em relação às sequências da linhagem germinativa. Estas características sugerem o envolvimento do mecanismo de Junção de Extremidades Não Homólogas (NHEJ - *Non-Homologous End-Joining*) na geração de oncogenes TRK. A via NHEJ é ativada após danos no DNA e é capaz de reparar DSBs de DNA produzidos por radiações ionizantes ou carcinógenos. Foi relatado que os tireócitos respondem às radiações ionizantes aumentando a atividade de junção das extremidades do DNA, ao contrário de outros tipos de células. Portanto, após danos no DNA, os tireócitos seriam mais propensos ao reparo do DNA do que à apoptose, e isso aumentaria a probabilidade de rearranjos gênicos (Greco et al., 2010).

3.1.4 Gene *RET*

RET (*rearranged during transfection*) é uma abreviatura para "rearranjado durante a transfecção", uma vez que a sequência de DNA deste gene foi originalmente encontrada rearranjada dentro de uma linha celular de fibroblastos 3T3 após a sua transfecção com DNA retirado de células de linfoma humano. Este gene codifica um receptor transmembranar e membro da família de proteínas tirosina proteína quinase. A ligação de ligantes como GDNF (*Glial Cell Derived Neurotrophic Factor* – fator neurotrófico derivado de linha celular glial) e outras proteínas relacionadas ao receptor codificado estimula a dimerização do receptor e a ativação de vias de sinalização a jusante, que desempenham um papel na diferenciação celular, crescimento, migração e sobrevivência. O receptor codificado é importante no desenvolvimento do sistema nervoso, de órgãos e tecidos derivados da crista neural (Matsuo et al., 2004). Este proto-oncogene pode sofrer ativação oncogênica por meio de rearranjo citogenético e mutações pontuais de ativação. Mutações nesse gene estão associadas à doença de Hirschsprung e à síndrome de hipoventilação central, e foram identificadas em pacientes com agenesia renal. Os rearranjos de *RET* estão presentes em cerca

de 20-25% do CPT e são efeitos da fusão do domínio tirosina-quinase do gene *RET* à porção 5' de genes heterólogos e geram oncogenes quiméricos *RET/CPTs* classificados de 1 a 8. Nesse sentido, os rearranjos de maiores ocorrências são os *RET/CPT 1*, derivados da inversão paracêntrica do braço longo do cromossomo 10 convertendo-se no oncogene D10S170(H4) – *RET* e *RET/CPT 3*, é o resultado do rearranjo intra-cromossômico formado pela fusão dos genes *RFG/ELE1* (Matsuo et al., 2004). Além disso, os rearranjos *RET/CPT* ocorrem com maior frequência em doentes com menos de 45 anos. É comum nos casos de CPT pediátricos e nos que envolvem exposições à radiação, tanto da radioterapia por feixe externo para o tratamento de doenças benignas da cabeça e pescoço como de acidentes nucleares. Além da exposição à radiação, outro fator que pode estar relacionado à presença de rearranjos tipo *RET/CPT* é a idade de aparecimento do tumor, pois a porcentagem de casos positivos para rearranjos de *RET/CPT* especialmente nos indivíduos jovens, idades inferiores a 39 anos (Abdullah et al., 2019).

4. Considerações Finais

Dentre tantas neoplasias existentes, o CPT, esse bem diferenciado, apresenta prognóstico favorável, com carcinogênese bastante complexa. A gênese do CPT é decorrente de uma complexa “rede” de interações e acúmulos de modificações moleculares que participam da regulação da proliferação, diferenciação, maturação, comunicação e sinalização das células tireoidianas, porém os detalhes dos mecanismos envolvidos nesse processo ainda estão sendo elucidados. Atualmente, a maioria das alterações genéticas nos genes recém-identificados ocorrem com baixa frequência e não são estatisticamente significativas. No entanto, deve-se notar que essas alterações ocorrem em genes que codificam proteínas envolvidas em vias de sinalização e grupos funcionais que desempenham papéis celulares importantes. Assim, é difícil saber se eles são eventos condutores da tumorigênese, ou se são temporários e, portanto, circunstanciais, e se acumulam durante o desenvolvimento e crescimento do tumor, como por exemplo, o gene da tiroglobulina descrito em pacientes com CPT na Arábia Saudita (Siraj et al., 2016) e/ou alterações de ordem epigenética e metabólica (TCGA, 2014; Acuña-Ruiz et al., 2022). Portanto, o presente trabalho se limitou a descrição dos principais genes envolvidos na carcinogênese da CPT, ressaltando a necessidade de novas pesquisas e consequentemente a identificação de todo o processo neoplásico, possibilitando esclarecimentos relevantes sobre os seus efeitos na estrutura, função e diferenciação celular tireoidiana, de modo a possibilitar um diagnóstico cada vez mais precoce e, assim, uma melhor qualidade e expectativa de vida para os pacientes afetados por essa condição.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a produção deste artigo.

Ana Cristina Carneiro Mendes - 25%; Larissa Carvalho Viegas - 25%; Leila Rodrigues Danziger - 25%; Eriston Vieira Gomes - 25%.

Referências

- Abdullah, M. I., Junit, S. M., Ng, K. L., Jayapalan, J. J., Karikalan, B., & Hashim, O. H. (2019). Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *International Journal of Medical Sciences*, 16 (3), 450–460. <https://doi.org/10.7150/ijms.29935>
- Acuña-Ruiz, A., Carrasco-Lopez, J., & Santisteban, P. (2022). Genomic and epigenomic profile of thyroid cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101656>
- Brasileiro-filho, G. (2019). *Bogliolo Patologia Geral. (9a ed.)*. Guanabara Koogan.
- Cavalheiro, P. B. (2019). *Câncer de tireoide: Avaliação da atividade de enzimas do sistema purinérgico, butirilcolinesterase e perfloxidativo* (Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria). Recuperado em <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/20910>
- Cunha, L. L. (2015). *Impacto da resposta imunológica no prognóstico do paciente com carcinoma diferenciado de tireoide: da bancada à clínica* (Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas). Recuperado em <http://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/945251>

Grani, G., Sponziello, M. L., Pecce, V., Ramundo, V., & Durante, C. (2020). Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(9), 2869-2883. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa322>

Greco, A., Miranda, C., & Pierotti, M. A. (2010). Rearrangements of *NTRK1* gene in papillary thyroid carcinoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 321(1), 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.10.009>

Instituto Nacional De Câncer -INCA. *Introdução*. <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>

Italiano, A., Hostein, I., Soubeyran, I., Fabas, T., Benchimol, D., Evrard, S., Gugenheim, J., Becouarn, Y., Brunet, R., Fonck, M., François, E., Saint-Paul, M. C., & Pedeutour, F. (2010). *KRAS* and *BRAF* mutational status in primary colorectal tumors and related metastatic sites: Biological and clinical implications. *Annals of Surgical Oncology*, 17(5), 1429-1434. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0864-z>

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins Patologia Básica. (10a ed)*. Elsevier.

Lin, R., Wang, Z. X., Cottrill, E., Badjatia, N., & Gargano, S. M. (2022). Patient with multiple genetically distinct thyroid nodules including papillary thyroid carcinoma harboring novel YWHAG-BRAF fusion. *Cancer Genetics*, 266-267, 51-56. [10.1016/j.cancergen.2022.06.006](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2022.06.006)

Matsuo, S. E., Martins, L., Leoni, S. G., Hajjar, D., Ricarte-filho, J. C. M., Ebina, K. N., & Edna, T. K. (2004). Marcadores biológicos de tumores tireoidianos. *Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, 48 (1), 114-125. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100013>

Minayo, M. C. S. (2013). *O desafio do conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde. (14a ed.)*. Hucitec

Pimentel, C. P. (2018). Investigação de ocorrência de alterações moleculares nos genes *KRAS*, *HRAS* e *BRAF* em carcinoma papilífero de tireoide (Tese de doutorado, Universidade Federal do Pará). Recuperado em <http://repositorio.ufpa.br:8080/jspui/handle/2011/9976>

Riesco-Elizaguirre, G., & Santisteban, P. (2016). Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *European Journal of Endocrinology*, 175(5), 203-217. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0202>

Shafique, K., & Baloch, Z. (2019). Risk stratification of papillary thyroid carcinoma and its variants; from clinicopathologic features to molecular profiling. *Mini-Symposium: Endocrine Pathology*, 25(5), 143-153. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2019.02.00>

Siraj, A. K., Masoodi, T., Bu, R., Beg, S., Al-Sobhi, S. S., Al-Dayel, F., Al-Dawish, M., Alkuraya, F. S., & Al-Kuraya, K. S. (2016). Genomic profiling of thyroid cancer reveals a role thyroglobulin in metastasis. *American Society of Human Genetics*, 98(6), 1170-1180. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.014>

Silveiro, S. P. & Satler, F. (2015). *Rotinas em Endocrinologia*. Artmed.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (2013, maio 25). Entendendo o câncer de tireoide. <https://www.endocrino.org.br/entendendo-o-cancer-de-tireoide/>

Tang, K. T., & Lee, C. H. (2010). *BRAF* Mutation in papillary thyroid carcinoma: Pathogenic role and clinical implications. *Journal of the Chinese Medical Association*, 73(3), 113-128. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(10\)70025-3](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(10)70025-3)

The Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 159(3), 676-690. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>

Vilar, L. & Kater, C. (2021). *Endocrinologia clínica (7a ed.)*. Guanabara Koogan.

Volpi, E. (2021). *Câncer da tireoide- Fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e perspectivas*. Europa Press Comunicação Brasil.

Xing, M. (2010). Prognostic utility of *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 321(1), 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.10.012>

Xing, M., Alzahrani, A. S., Carson, K. A., Viola, D., Elisei, R., Bendlova, B., Yip, L., Mian, C., Vianello, F., Tuttle, R. M., Robenshtok, E., Fagin, J. A., Puxeddu, E., Fugazzola, L., Czarniecka, A., Jarzab, B., Neill, C. J. O., Sywak, M. S., Lam, A. K., Riesco-Eizaguirre, G., Santisteban, P., Nakayama, H., Tufano, R. P., Pai, S. I., Zeiger, M. A., Westra, W. H., Clark, D. P., Clifton-Bligh, R., Sidransky, D., Ladenson, P. W., & Sykorova, V. (2013). Association between *BRAF*V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama*, 309(14), 1493-1501. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.3190>

Xing, M., Westra, W. H., Tufano, R. P., Cohen, Y., Rosenbaum, E., Rhoden, K. J., Carson, K. A., Vasko, V., Larin, A., Tallini, G., Tolaney, S., Holt, E. H., Hui, P., Umbricht, C. B., Basaria, S., Ewertz, M., Tufano, A. P., Califano, J. A., Ringel, M. D., Zeiger, M. A., Sidransky, D., & Ladenson, P. W. (2005). *BRAF* mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(12), 6373-6379. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0987>