

Biomarcadores relacionados ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica no câncer de tireoide

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.018-051>

Andressa Rissotto Machado Medeiros Lima

Ensino Superior Incompleto
Universidade Federal da Fronteira Sul

Sarah F. V. O. Maciel

Doutorado Completo
Universidade Federal da Fronteira Sul

RESUMO

O câncer de tireoide (CT) está entre as 10 neoplasias mais comuns mundialmente, com características de ascensão no número de casos, principalmente em populações com alto índice de síndromes metabólicas e exposição à radiação, mostrando-se um grande desafio ao sistema de saúde mundial. Com base nisso, diversas pesquisas são realizadas com o intuito de identificar caminhos para o diagnóstico precoce e tratamentos mais individualizados. O alvo principal das pesquisas são os biomarcadores, estes consistem na detecção de pequenas moléculas, seja material genético ou não, que podem ser mais expressas ou suprimidas com a presença do tumor. Dentre eles estão o DNA livre celular, microRNAs, oncometabólitos e mutações genéticas específicas. Dessa forma, os biomarcadores podem contribuir para a especificidade e estadiamento tumoral mais precisos e precoces, já que pequenas mudanças quantitativas podem ser observadas facilmente. Além de possibilitar outros tipos de tratamentos menos agressivos, estimulando a permanência durante o processo. Assim, o presente estudo tem como objetivo explorar quais são os principais biomarcadores pesquisados atualmente, bem como suas funções no diagnóstico, prognóstico e terapêutica no câncer de tireoide.

Palavras-chave: Câncer de tireoide, Biomarcadores Tumorais, Prognóstico, Diagnóstico Precoce.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide (CT) é a neoplasia endócrina mais comum, se enquadrando nos carcinomas de cabeça e pescoço. Atualmente, ele é dividido em 5 subtipos, estes a depender do tipo celular afetado inicialmente. Caso derive de células epiteliais foliculares, temos os subtipos papilar, folicular, oncocítico e anaplásico. Já se derivar de células C parafoliculares, teremos o câncer medular de tireoide. Com relação a dados epidemiológicos, o carcinoma papilífero de tireoide é o mais comum, representando de 80-90% dos casos, porém com bom prognóstico, ao contrário do carcinoma anaplásico de tireoide, o qual representa 1% dos casos, mas 20% da mortalidade anual por CT (MSD, 2024).

Após a investigação quanto ao subtipo de CT com instrumentos histológicos para a verificação da linhagem celular inicial, o estudo do estadiamento da neoplasia é realizado. Atualmente, usa-se o sistema TNM, este com o foco no prognóstico da doença, leva em consideração o diâmetro tumoral em sua maior dimensão, sua limitação à tireoide, o nível da extensão extratireoidiana, extensão linfonodal e presença de metástases (INCA, 2023).

O diagnóstico para CT é feito através de exames de imagem, principalmente a ultrassonografia, a qual irá ser a base para a realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), sendo o procedimento de escolha na avaliação de nódulos suspeitos. Associado a isso, o tratamento utilizado hoje é cirúrgico, sendo realizada a tireoidectomia parcial ou total, a depender do caso, também é realizada a retirada de gânglios linfáticos afetados (INCA, 2023). Sendo assim, são diversos procedimentos invasivos, por mais que rotineiros, afetando a continuidade da investigação e tratamento devido ao medo dos pacientes. Com base nisso, é reforçada a importância dos biomarcadores nesse processo, os quais podem ser detectados por exames de sangue específicos.

Os biomarcadores podem ser definidos como o resultado de uma resposta do corpo a uma determinada situação. Eles existem naturalmente dentro da fisiologia, com funções específicas ou apenas sendo suprimidos para manter o controle da homeostase e da supressão tumoral. Contudo, quando uma mutação origina um tumor, por exemplo, esse evento é visto como um dado pelo organismo, resultando na produção anormal de certas moléculas e proteínas, estas podendo ser encontradas em fluidos corporais ou tecidos. Atualmente, são chamados de biomarcadores devido a sua importância em detectar anormalidades, como é o caso das neoplasias de tireoide (MSD, 2024).

Sendo assim, é evidente a importância de mais estudos que explorem os biomarcadores nos casos de CT, com o objetivo de contribuir para o aumento da especificidade no estadiamento da neoplasia e nos tratamentos mais individualizados, visto que, diferentes subtipos de CT podem resultar em diferentes níveis de biomarcadores produzidos. Dessa forma, as iniciativas para a cura podem ser feitas de maneira mais eficiente e diminuindo o desconforto do paciente durante o tratamento.

2 DESENVOLVIMENTO

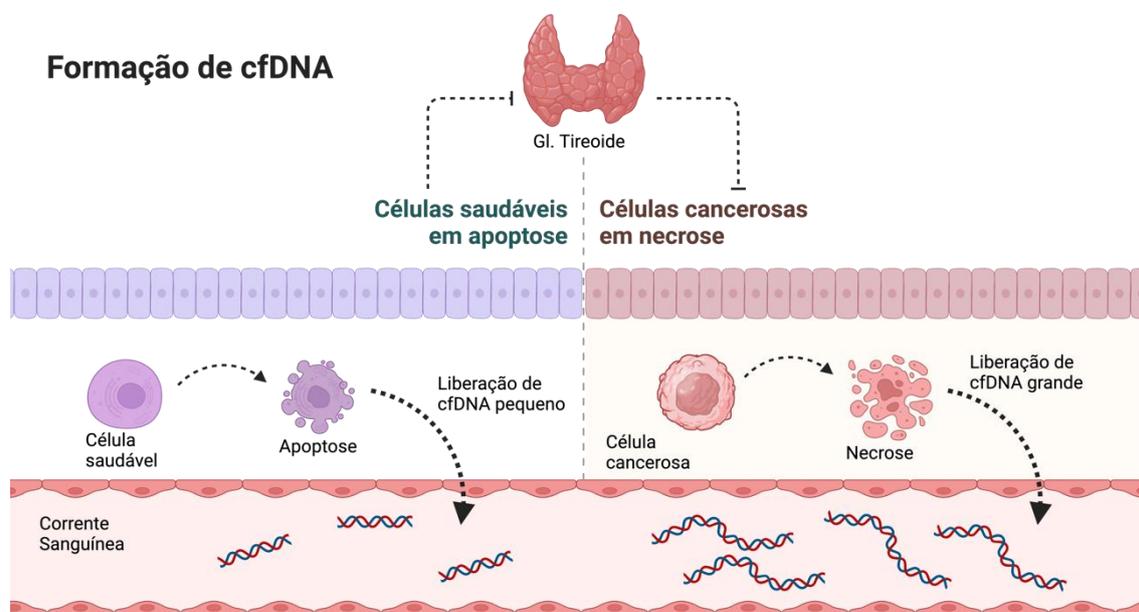
2.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para CT envolve múltiplas etapas, principalmente pela necessidade de estadiar e classificar a doença corretamente. O primeiro sinal normalmente é detectado em exames de rotina como a palpação da glândula tireoidiana e dos linfonodos, visto que essa neoplasia é, em grande parte, assintomática (INCA, 2023). Após, são realizados exames mais específicos, como é o caso dos testes de função tireoidiana, cintilografia, tomografia, ultrassonografia e PAAF. Nos resultados, pode-se analisar alguns marcadores tumorais principais para o CT, como é o caso no nível de tireoglobulina sérica elevada na maioria dos casos, e os níveis de calcitonina elevados nos casos de neoplasia medular da tireoide (Hou et al., 2023).

Porém, essas análises ainda são inespecíficas e não consideram diversos biomarcadores hoje pesquisados. Esse é o caso das moléculas de DNA livres de células (cfDNA), estas tendo suas concentrações no sangue modificadas com a presença de tumores e inflamações. Sua produção já é existente em processos fisiológicos normais, porém quando células tumorais sofrem necrose, elas liberam cfDNA maiores, sendo denominados DNA tumoral circulante (Figura 1). A pesquisa de Hou e colaboradores (2023) mostrou que a combinação de múltiplos cfDNA pode resultar em um diagnóstico mais preciso do que com apenas um cfDNA.

A análise laboratorial desse componente pode ser realizada através de reações em cadeia da polimerase (PCR) e técnicas de sequenciamento, as quais possibilitam a identificação desses materiais genéticos em amostras de sangue periférico (Fussey et al., 2018). Ao utilizar o PCR, foi possível identificar a presença da mutação BRAFV600E em indivíduos com a neoplasia (Pupilli et al.) e diferenciá-la dos casos malignos (Fussey et al., 2018). Além disso, consoante com Zane e colaboradores (2013), foi possível identificar uma concentração maior de cfDNA em pacientes com CT papilífero do que em pessoas saudáveis. Dessa forma, ele pode ser usado como um biomarcador efetivo ao diagnóstico e prognóstico.

Figura 1: Ilustra a diferença entre o tamanho dos cfDNAs produzidos por células saudáveis e células cancerosas no contexto da glândula tireoide.



Ademais, os micro-RNAs são outros ótimos biomarcadores que podem favorecer a especificidade do diagnóstico de CT. Eles são moléculas pequenas não codificantes endógenas que tem por função se ligar a mRNA específicos, o que produz uma resposta de inibição da proteína que seria originada. Esse processo pode ser benéfico, ao suprimirem a expressão de proteínas supressoras tumorais, porém pode ser maléfico ao impedir a expressão gênica de supressores tumorais, assim favorecendo a oncogênese (Geropoulos et al., 2022).

As características tumorais também resultam em miRNAs diferentes, como o tamanho do tumor, sua localização, extensão extratireoideana, metástases linfonodais etc. Destaca-se ainda que após a realização de uma tireoidectomia, cerca de 31 miRNAs circulantes são alterados, sendo dois deles associados a recorrência de CT papilífero. Logo, é um marcador muito presente e que pode ser detectado em exames de sangue, porém ainda há a necessidade de mais pesquisas que especifiquem quais são os miRNAs tumorais, já que outras células também podem produzi-los (Geropoulos et al., 2022).

Assim como no caso de moléculas de DNA livres, os miRNAs podem oferecer diagnósticos mais precisos se combinados suas expressões séricas, juntamente com uso da ultrassonografia, como foi detectado por Zhang e colaboradores (2007). Os pesquisadores combinaram miR-222, miR-221, miR-146b e miR-21, resultando em uma especificidade de mais de 90% nos casos de CT papilífero. Logo, cada vez mais os biomarcadores mostram-se muito eficientes no processo de diagnóstico de CT.

Outro grupo de biomarcadores em estudo atualmente são os oncometabólitos, estes sendo os metabólitos produzidos pelos processos bioquímicos de células cancerosas, os quais as diferenciam de células saudáveis. Diversas moléculas fazem parte desse grupo, como por exemplo glicose, fumarato, succinato, asparagina, glutamina, lactato entre outras. Isso acontece pelo fato de as células cancerosas

precisarem manter seu metabolismo acelerado para o crescimento, com maior capacidade de captação de glicose e lactato no processo de glicólise aeróbica, o qual é capaz de modificar o pH do local tumoral (KHATAMI et al., 2019).

No caso de câncer papilífero de tireoide, foi detectado um aumento significativo de mRNA codificantes de enzimas metabólicas em comparação com pacientes saudáveis, o que corrobora com sua importância como biomarcador. A quantificação desses marcadores pode contribuir para o diagnóstico ao passo que altos níveis de lactato e colina e baixos níveis de citrato, glutamina e glutamato são encontrados em casos de CT. Destaca-se o citrato e o lactato como os mais significativos oncometabólitos (KHATAMI et al., 2019).

Dessa forma, a etapa do diagnóstico é de extrema importância ao elucidar as características do tumor, como tamanho e metástases, bem como seus biomarcadores específicos. Esse conjunto de informações serve como base para o prognóstico e o tratamento que será realizado.

3 PROGNÓSTICO

O prognóstico do CT se refere aos possíveis encaminhamentos que a neoplasia pode seguir com base no que é conhecido hoje. Esse processo leva em consideração principalmente as características tumorais presentes no estadiamento (diâmetro, metástases, linfonodos etc.) e o histórico de recorrência da doença. A multifocalidade tumoral também é um aspecto prognóstico negativo, já que se associa a metástase linfonodal central, sendo um fator de risco para a região extratireoidiana (Cui et al., 2022). Com base nisso, é possível traçar um perfil de como o tumor vai prosseguir e crescer, com o objetivo de aplicar as terapêuticas mais adequadas.

As características tumorais são originadas por mutações genéticas, as quais podem ser hereditárias ou adquiridas ao longo da vida. A mutação BRAFV600E é uma das mais conhecidas tratando-se de CT, ela está mais relacionada a recorrência e a mortalidade nos casos de câncer papilar de tireoide (Cui et al., 2022).

Outras mutações podem levar a expressão elevada de biomarcadores, como é o caso do CD133 relacionado ao mau prognóstico em casos de carcinoma medular de tireoide; CD44 é um regulador da transformação epitelial tumoral e está relacionado a uma baixa sobrevida global; CD24 com prognóstico positivo relacionado a melhor sobrevida e sem recorrência; CD10 muito expresso no carcinoma anaplásico de tireoide; CD15 relacionado a melhora de sobrevida sem recorrência; e ALDH1 ligado a mediação da resistência aos quimioterápicos e na desintoxicação celular (Peng et al., 2024).

4 TRATAMENTO

A *American Thyroid Association* define a cura para o CT como sendo a ausência de evidência clínica ou radiográfica de tumor, e níveis séricos indetectáveis de tireoglobulina. Com esse objetivo, são analisadas as informações presentes no diagnóstico (subtipo da neoplasia e seu estadiamento) e no prognóstico (recorrência e aspectos genéticos).

Algumas mutações específicas podem contribuir nessa fase do tratamento, como é o caso das células que expressam CD133, as quais podem ser mais bem tratadas com iodo radioativo. Já as células que expressam o CD44 mostram maior capacidade proliferativa e maior resistência ao tratamento, como é o caso do ALDH1, porém este é um importante fator prognóstico exclusivo do CT, tendo alto potencial em terapêuticas futuras (Peng et al., 2024).

Os tratamentos atualmente são baseados em procedimentos cirúrgicos, os quais são extremamente invasivos, como é o caso do câncer medular de tireoide, no qual a recomendação da *British Thyroid Foundation* é uma tireoidectomia total e depuração nodal central com depuração lateral do pescoço se houver evidência de doença nodal central (Cosway et al., 2022).

Após a tireoidectomia, a radioterapia pós-operatória pode ser realizada com o objetivo de remover todo o tecido tireoidiano. Ela possibilita um melhor rastreamento em casos de recorrência da neoplasia e ajudar na interpretação dos níveis de tireoglobulina durante a recuperação. Caso a doença seja de risco intermediário ou alto, é feita a aplicação de levotiroxina com o objetivo de suprimir a concentração de tireotropina e impedir o crescimento de CT novamente. O monitoramento é feito a partir de exames periódicos de tireoglobulinas e anticorpos antitireoglobulina e ultrassonografia com o intervalo de 5 anos após monitoramento pós-cirúrgico (MSD, 2023).

A escolha da cirurgia pode ser evitada a depender do tamanho do tumor, desde que o acompanhamento via ultrassonografia seja mantido. Outra opção em casos de pequenos tumores é a hemitireoidectomia, a qual pode oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente e tem bom prognóstico (MSD, 2023).

5 CONCLUSÃO

O CT é um problema de saúde mundial em ascensão, mesmo não apresentando elevados níveis de mortalidade, é uma doença silenciosa que na maioria dos casos é assintomática. Além disso, depois de descoberta, os tratamentos hoje ofertados são em sua maioria cirúrgicos, o que os torna invasivos e implica na adesão dos pacientes. Com base nisso, tem se pesquisado sobre novas formas de diagnósticos precoces e mais específicos, dentre eles, temos os biomarcadores.

Os biomarcadores são moléculas mais expressas ou suprimidas em comparação com indivíduos saudáveis, que podem indicar a presença de células tumorais na glândula tireoide, bem como seu subtipo e estadiamento. Dentre os principais biomarcadores temos o DNA livre celular, miRNA e os



oncometabólitos. Os quais dão parâmetros norteadores acerca da extensão tumoral e qual o tratamento mais específico que pode ser utilizado. Quanto ao prognóstico, as análises dos marcadores genéticos são de extrema importância já que algumas mutações estão relacionadas a maior recorrência tumoral, melhor prognóstico ou resistência aos quimioterápicos.

Assim, com o maior número de pesquisas na área, os testes para biomarcadores podem contribuir para a detecção precoce do CT através de exames simples de sangue, o que os tornaria mais viável a população se comparado ao exame de PAAF. Ademais, os tratamentos poderiam ser mais individualizados e mais efetivos, evitando procedimentos cirúrgicos e acompanhamentos pelo resto da vida.



REFERÊNCIAS

BASOLO, F. et al. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*, v. 80, n. 3, p. 470–476, 2023.

BRAUNSTEIN, G. D. Cânceres da tireoide. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-da-tireoide/cânceres-da-tireoide>>. Acesso em: 31 jul. 2024.

CAI, S. et al. Biomarker value of miR-221 and miR-222 as potential substrates in the differential diagnosis of papillary thyroid cancer based on data synthesis and bioinformatics approach. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, 2022.

Câncer de tireoide. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide>>. Acesso em: 31 jul. 2024.

CHEN, Y. et al. Serum microRNAs as biomarkers for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Udruzenje basicnih medicinskih znanosti [Bosnian journal of basic medical sciences]*, v. 22, n. 6, p. 862–871, 2022.

COSWAY, B. et al. Sporadic medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinico-pathological and mutational characteristics predicting recurrence. *Thyroid research*, v. 15, n. 1, 2022.

CUI, L. et al. Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, v. 7, n. 4, p. 1224–1234, 2022.

FUSSEY, J. M. et al. The clinical utility of cell-free DNA measurement in differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Frontiers in oncology*, v. 8, 2018.

GEROPOULOS, G. et al. Circulating microRNAs and clinicopathological findings of papillary thyroid cancer: A systematic review. *In vivo (Athens, Greece)*, v. 36, n. 4, p. 1551–1569, 2022.

Homepage. Disponível em: <<https://www.thyroid.org>>. Acesso em: 31 jul. 2024.

HOU, F.; SUN, X.-D.; DENG, Z.-Y. Diagnostic value of cell-free DNA in thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 102, n. 7, p. e32928, 2023.

KHATAMI, F. et al. Oncometabolites as biomarkers in thyroid cancer: a systematic review. *Cancer management and research*, v. 11, p. 1829–1841, 2019.

PENG, X. et al. The prognostic value of cancer stem cell markers in thyroid cancer: a systematic review. *Archives of medical science: AMS*, v. 20, n. 2, p. 686–690, 2024.

PUPILLI, C. et al. Circulating *BRAF^{V600E}* in the diagnosis and follow-up of differentiated papillary thyroid carcinoma. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 98, n. 8, p. 3359–3365, 2013.

SAMIMI, H. et al. Molecular mechanisms of long non-coding RNAs in anaplastic thyroid cancer: a systematic review. *Cancer cell international*, v. 20, n. 1, 2020.

SILAGHI, C. A. et al. The prognostic value of MicroRNAs in thyroid cancers—A systematic review and meta-analysis. *Cancers*, v. 12, n. 9, p. 2608, 2020.



The British Thyroid Foundation (BTF). Disponível em: <<https://www.btf-thyroid.org>>. Acesso em: 31 jul. 2024.

YANG, J. et al. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, v. 67, n. 1, p. 44–57, 2020.

ZANE, M. et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAFV600E: A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. *Biomedicine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]*, v. 67, n. 8, p. 723–730, 2013.

ZHANG, B. et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental biology*, v. 302, n. 1, p. 1–12, 2007.