



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

MARIA CLEIDIANE FERREIRA DOS SANTOS

**CARCINOMA PAPILÍFERO: CARCINOGENESE,
ASPECTOS BIOMOLECULARES E HISTOPATOLÓGICO**

**MACEIÓ-AL
2023**

MACEIÓ-AL

MARIA CLEIDIANE FERREIRA DOS SANTOS

**CARCINOMA PAPILÍFERO: CARCINOGENESE,
ASPECTOS BIOMOLECULARES E HISTOPATOLÓGICO**

**Trabalho de Conclusão de Curso-TCC,
apresentado ao corpo docente do Instituto de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal
de Alagoas como requisito necessário para a
obtenção do título de bacharel em Farmácia**

Orientadora: Magna Suzana Alexandre Moreira

**MACEIÓ-AL
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Maceió, 23 de janeiro de 2023

Declaração

DECLARO, para os devidos fins, que o Trabalho de Conclusão de Curso (modalidade Artigo) da acadêmica **Maria Cleidiane Ferreira dos Santos**, intitulado “Carcinoma Papilífero: aspectos biomoleculares e Histopatológicos” foi avaliado no dia 22 de novembro de 2023 na Universidade Federal de Alagoas. O trabalho foi realizado sob orientação da docente: **Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira** e teve como banca examinadora:

TITULARES:

Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior

Prof. Dr. José Rui Machado Reis

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
gov.br EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 23/01/2024 15:57:54-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro
Coordenadora de TCC – Curso de Farmácia



Endocrinologia e Imunologia

O caminho para compreender as doenças
metabólicas, hormonais e autoimunes

Edição 4

ORGANIZADORES:

Guilherme Barroso L. De Freitas

Ariádine Reder Custodio de Souza

Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Etelma Vascão

EP
EDITORA
PASTEUR

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia/ Guilherme Barroso Langoni
de Freitas- Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 80 p.; ed. IV; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-025-9

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-025-9>

1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia

I. Título.

CDD 610

CDU 601/618

Capítulo 5

Carcinoma Papilífero: Carcinogênese, Aspectos Biomoleculares e Histopatológico

MARIA CLEIDIANE FERREIRA DOS SANTOS¹
FERNANDA ALEXANDRE DA SILVA²
MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA³

1.Discente: Maria Cleidiane Ferreira dos Santos- Farmácia Universidade Federal de Alagoas.

2.Discente: Fernanda Alexandre da Silva- Farmácia Universidade Federal de Alagoas.

3.Docente: Magna Suzana Alexandre Moreira-Departamento de Farmacologia e Imunidade da Universidade Federal de Alagoas.

Palavras Chave Esteroides; Testosterona; Anabolizantes.



10.59290/978-65-6029-025-9.5

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina que está localizada no pescoço abaixo da laringe na frente da traqueia (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). No ser humano, sua forma se assemelha a uma borboleta e apresenta uma coloração vermelho-acastanhada (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022; KENHUB, 2023). É composta por dois lóbulos conectados por meio do istmo (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022).

A regulação dos hormônios tireoidianos são regulados através do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide por meio do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que é produzido pelo hipotálamo e pelo hormônio tireoestimulante (TSH), no qual também é produzido pela glândula hipófise (KENHUB, 2023).

A função primordial da tireoide é produzir, armazenar e secretar os hormônios da tireoide, em especial a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) (KENHUB, 2023). Esses hormônios que são constituídos à base de iodo apresentam variados efeitos ao que se diz respeito ao metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos, além de estarem envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso central e no crescimento do organismo (KENHUB, 2023). Além disso, vale destacar que, os mesmos estão envolvidos em sistemas de órgãos, como coração, onde eles agem sobre as catecolaminas, eleva a manifestação dos beta-receptores para fazer com que haja o aumento da frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e a contratilidade (SHAHID *et al.*, 2023). Nos pulmões, os hormônios da tireoide estimulam os centros respiratórios e fazem com que ocorra o aumento da oxigenação por meio do aumento da perfusão (SHAHID *et al.*, 2023). Nos músculos esqueléticos, causam aumento do desenvolvimento das fibras musculares do tipo II. Essas fibras do tipo II são as que estão relacionadas às contrações

musculares rápidas e potentes (SHAHID *et al.*, 2023). No crescimento dos ossos, especialmente durante a infância, os hormônios tireoidianos agem para estimular o crescimento ósseo, fazendo com que os condrócitos, osteoblastos e osteoclastos sofram essa indução para que o crescimento se dê de forma correta (SHAHID *et al.*, 2023).

A histologia da tireoide pode ser vista por meio de um encapsulamento através de uma camada de tecido conjuntivo delgada que adentra ao parênquima glandular, fazendo com que ocorra uma subdivisão de unidades lobulares de aspecto irregular (KENHUB, 2023). Cada lóbulo dessa glândula possui um conjunto de folículos, que compõem as unidades estruturais e funcionais da glândula tireoide (KENHUB, 2023). Todo folículo tireoidiano está envolvido por estroma de tecido conjuntivo abundante em capilares fenestrados e vasos linfáticos (KENHUB, 2023). O epitélio folicular é do tipo simples que é constituído por células colunares de característica baixa, em forma de cubo ou escamosas conforme o nível de atuação do folículo (KENHUB, 2023). O epitélio em atividade, as células se tornam cúbicas ou colunares, e quando não estão ativas as células são escamosas (KENHUB, 2023).

O carcinoma tireoidiano é um tumor de aspecto maligno e é a neoplasia mais comum do sistema endócrino hormonal e está relacionado com a existência de diferentes tipos de câncer de tireoide que se manifestam de diferentes células na glândula tireoide (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O câncer da tireoide abrange várias categorias e dentre elas compreende o câncer de tireoide diferenciado, incluindo o papilífero, maligno e que mais afeta os seres humanos (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). A carcinogênese da tireoide implica em três estágios: iniciação, promoção e progressão

(PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). Há vários fatores contribuintes para a patologia que está associada a desdiferenciação das células cancerígenas da tireoide, levando a uma menor capacidade de iodo e absorção imprópria do iodo (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O metabolismo do iodo é afetado devido a anormalidade por meio dos defeitos na síntese de tireoglobulina, fazendo com que haja o desenvolvimento de células malignas da tireoide (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). Além disso, as iodo proteínas também são fabricadas e liberadas na corrente sanguínea através dos tumores da tireoide e esse mecanismo vai dar continuidade por meio de duas cascatas de sinalização distintas por meio dos genes-alvo: Fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e quinase regulada extracelular (ERK) via MAPK (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O carcinoma papilífero, a via de sinalização MAP quinase é a principal na célula folicular tireoidiana que influencia na resposta por meio de estímulos variados de fatores de crescimento ou mudança constituída do gene RET, onde ativa a cascata RAF/RAS/RET (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). A ativação dos efetores ao decorrer da via de sinalização MAPK, está relacionada à transformação maligna da tireoide (KALARANI; SIVAMANI; VEERABATHIRAN, 2023; GARCIA *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi discorrer sobre o processo da carcinogênese que está atrelada ao desenvolvimento do carcinoma papilífero da tireoide de aspecto maligno, através das alterações histopatológicas e biomoleculares, facilitando o entendimento de como essa patologia atinge a população e como é classificada deste modo.

Revisão da Literatura - Carcinoma Papilífero

Câncer da tireoide do tipo papilífero é a neoplasia maligna comum (GIRARDI; BARRA; ZETTLER, 2014). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) esse tipo de câncer está entre os 50 e 80% dos casos, sendo mais prevalentes em mulheres (SBEM, 2021).

O carcinoma papilífero é a neoplasia maligna mais comum da tireoide embora há evidência de que infiltrados linfocíticos focais ou multifocais inespecíficos também podem ocorrer com maior frequência entre casos de CPT, sugira que o tumor possa exercer algum grau de influência no restante da glândula.

Os tumores foram considerados multifocais quando dois ou mais focos foram encontrados em um mesmo lobo da glândula. Foram considerados tumores multicêntricos quando havia presença de mais de um foco tumoral em lobos diferentes da glândula. Câncer da tireoide do tipo papilífero é neoplasia maligna mais comum (GIRARDI; BARRA; ZETTLER, 2014). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) esse tipo de câncer está entre os 50 a 80 % dos casos, sendo mais prevalentes em mulheres (SBEM, 2021). Contudo, a presença de um nódulo na tireoide em homens se torna mais preocupante quando se trata de um caso de malignidade (SOSA; UDELSMAN, 2006). Pacientes com histórico familiar positivo e síndrome de Gardner ou doença de Cowden, são mais propensos a desenvolverem o carcinoma papilífero (SOSA; UDELSMAN, 2006).

O desenvolvimento desse tipo de carcinoma está interligado a mutação de BRAF V600E, que consiste em uma alteração genética com alta prevalência de até 80% encontrada nos tecidos de carcinoma papilífero da tireoide (ULLISSE *et al.*, 2021). Essa alteração genética que ocorre por meio da mutação de BRAF

V600E, culmina em metástases linfonodais, estágio tumoral bem avançado e pior prognóstico, mas que precisa ser mais estudado para elucidar esse estudo sobre esse gene ser o pior para o prognóstico de pacientes com esse tipo de carcinoma (ULLISSE *et al.*, 2021; FIORE; VITTI, 2012).

As mutações regulares do gene BRAF e os rearranjos RET/PTC, estimula a ativação da via de sinalização MAPK e PI3K-AKT, que procede em uma desregulação do crescimento celular e diferenciação (AMMON; RAMOS, 2021). A ativação da via de sinalização MAPK é dita como primordial para o início do desenvolvimento tumoral do carcinoma papilífero da tireoide (CPT) através das mutações pontuais dos genes BRAF e RAS (AMMON; RAMOS, 2021).

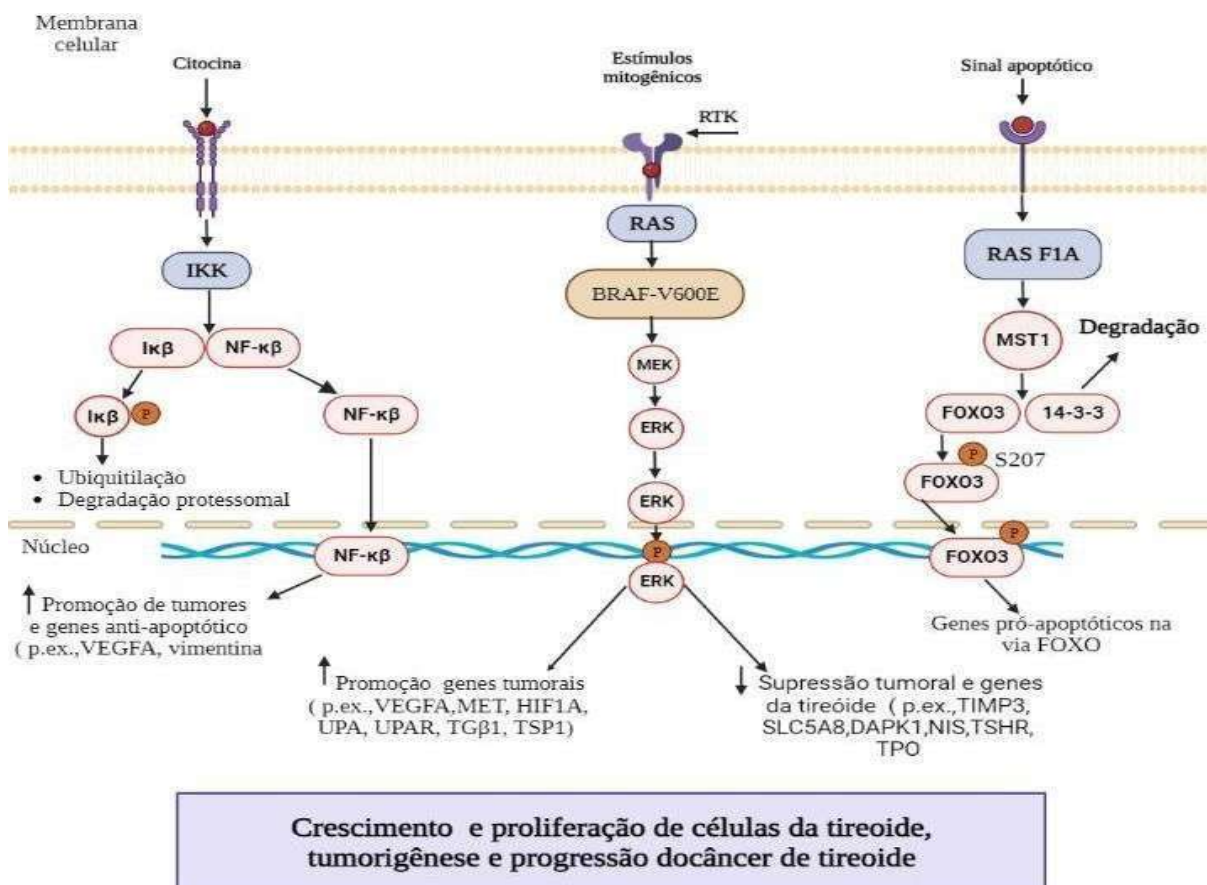
As mutações somáticas que ocorrem nesse tipo de tumor encontram-se no gene BRAF, que

sucedo na transformação da timina por adenina no nucleotídeo 1799 (T1799A), ocasionando em uma substituição da valina por ácido glutâmico no resíduo 600 da proteína (V600E) (AMMON; RAMOS, 2021).

Carcinogênese pela Via de Sinalização MAPK: Aspectos Biomoleculares

A via de sinalização MAPK apresenta um papel amplamente importante na regulação da proliferação e sobrevivência da célula e na oncogênese humana (**Figura 5.1**) (XING, 2013). Esta via é importante pois ela se encontra bem estabelecida na tumorigênese da tireoide, principalmente para câncer papilar de tireoide (PTC) (XING, 2013). Na via MAPK, o câncer da tireoide é guiado por mutações ativadoras, incluindo mutações BRAF e RAS, por RET-PTC (XING, 2013).

Figura 5.1 As vias da MAPK correlacionadas no câncer da tireoide onde ocorre a ativação de tirosina quinase (RTK) na membrana da célula para RAt Sarcoma vírus (RAS), Fibrocarcoma Acelerado Rapidamente (RAF), quinase regulada por sinal extracelular ativada por mitógeno (MEK) e quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK)



Fonte: Adaptado de Xing, 2013 - Criado com BioRender.com

Legenda: MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitógeno; RTK - Receptor Tirosina Quinase; RAS - Vírus do Sarcoma de Rato; RAF - Fibrocarcoma Acelerado Rapidamente; MEK - Quinase Regulada por Sinal Extracelular Ativada por Mitógeno; ERK - Quinase Relacionada ao Sinal Extracelular; P - Fosforilação; NF-κB - Fator Nuclear Kappa Beta; IκB - Inibidor Kappa Beta; IKK - Inibidor da Quinase Kappa Beta Quinase; RAS F1A - Membro da família de domínio de associação 1 Vírus do Sarcoma de Rato; STE20 - Estéril 20 se mamífero 1; MST1 - Proteína Estimuladora de Macrófagos 1; FOXO3 - Forkhead Box O3

A tumorigênese da glândula tireóide guiada através da via MAPK envolve uma vasta quantidade de alterações moleculares do tipo secundária que sinergizam e aumentam a atividade oncogênica da via, podendo apresentar hipermetilação e hipometilação em todo o genoma, no qual se desenvolve por meio da metilação aberrante do gene e é característico no câncer da tireoide, sendo assim, essa hipermetilação e hipometilação estão associadas a mudança no gene, no qual são impulsionados pelo BRAF-

V600E, onde qualquer alteração do gene vai estar acoplado ao BRAF-V600E (XING, 2013).

Diante disso, é visto que, pode acontecer regulação positiva de diversas proteínas oncogênicas bem definidas (XING, 2013). Segundo Xing (2013), as quimiocinas também estão incluídas nessa regulação positiva, como: o fator de crescimento endotelial A (VEGFA), MET, fator nuclear-κB (NF-κB), metaloproteinases de matriz (MMPs), proibitina, vimentina, fator 1α induzível por hipóxia (HIF1α), procinética 1

(PROK1), ativador de plasminogênio uroquinase (uPA) e seu receptor (uPAR), fator de crescimento transformador β 1 (TGF β 1) e trombospondina 1 (TSP1). As proteínas citadas anteriormente são amplamente participativas e estabelecidas na tumorigênese humana através de uma diversidade de mecanismos que conduz a proliferação, crescimento, migração e sobrevivência de células tumorais assim como a angiogênese tumoral, invasão e metástase (XING, 2013).

Carcinogênese pela Via de Sinalização PI3K-AKT: Aspectos Biomoleculares

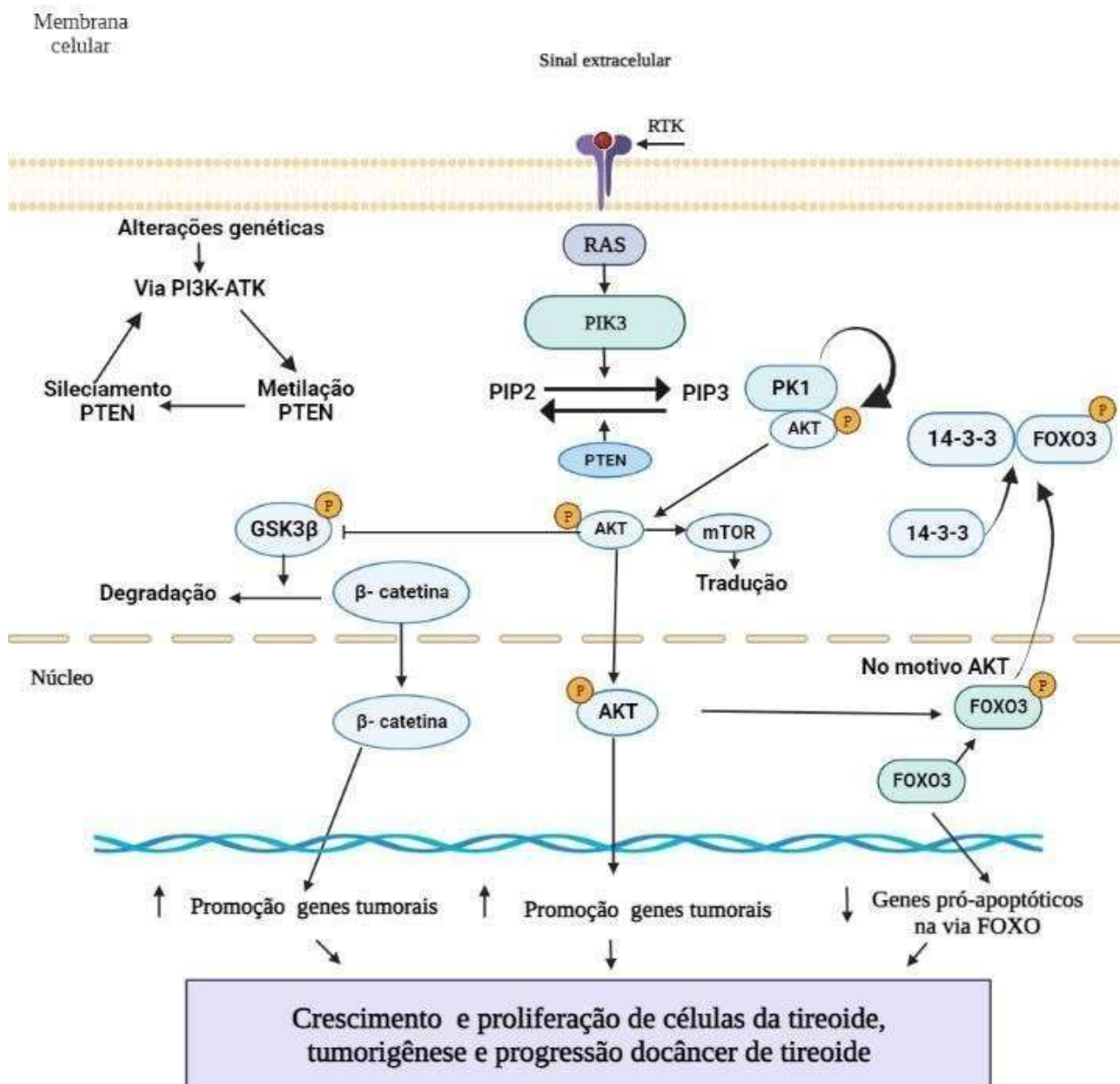
A via de sinalização PI3K-AKT desempenha um papel essencial no processo da carcinogênese da tireoide (XING, 2013). Para evidenciar como essa via tem correlação com a tumorigênese da tireoide, é abordado como a descoberta da síndrome de Cowden está envolvida nesse processo (XING, 2013). Esta síndrome é conhecida também como hamartoma múltiplo, dito como um distúrbio raro, hereditário autossômico, ocasionado através de mutações ou defeitos no gene supressor de tumor *PTEN* (XING, 2013). O gene supressor de tumor homólogo de fosfatase e tensina (*PTEN*), faz a conversão do produto protéico em fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfato (PIP3) em fosfatidilinositol (4,5) - trifosfato (PIP2), atenuando o processo de conversão de PIP2 em PIP3 através de PI3K, sendo assim, finalizando PI3K-sinalização AKT (XING, 2013).

As mutações que são evidenciadas nos genes do carcinoma papilífero estão amplamente

atreladas às mutações que ocorrem em BRAF (SHINOHARA *et al.*, 2007). Além disso, é visto que, a sinalização PI3K/AKT (**Figura 5.2**) é mais proeminente do que se diz respeito a progressão do tumor papilífero da tireóide quando comparada com as mutações em BRAF pois a via PI3K/ AKT sinaliza para RET/PTC devido a capacidade de promover efeitos celulares, migração e proliferação na tireóide, como também em sistemas de células que não sejam do tipo tireoidiana (SHINOHARA *et al.*, 2007). Além disso, vale ressaltar que, o RET (rearranjado durante a transfecção) é dito como um dos marcadores genéticos exclusivos do carcinoma papilífero da tireoide, onde age como um proto oncogene que codifica um receptor de tirosina quinase da membrana celular, engloba uma porção extracelular de ligação ao ligante acompanhada por uma região transmembranar e uma porção intracelular, no qual possui uma porção justamembranar e a porção tirosina quinase (KHAN *et al.*, 2018).

A proteína RET quando passa por um processo de ativação, estimula a proteína quinase ativada através por mitógeno (MAPK) e as vias de sinalização PI3K que levam o crescimento celular, diferenciação, proliferação e sobrevivência celular (KHAN *et al.*, 2018). No carcinoma papilífero ocorre a fusão que o receptor da porção tirosina quinase juntamente com a sequência final 5' de um gene heterólogo por meio de um rearranjo cria-se uma série de oncogenes, incluindo o RET/PTC, que promove o desenvolvimento da carcinogênese (KHAN *et al.*, 2018).

Figura 5.2 O PI3K-AKT e vias relacionadas no câncer de tireoide, onde os receptores de tirosina quinase que estão sobre a membrana celular são ativados por sinais extracelulares, no qual promove a ativação de RAS e por conseguinte a ativação de fosfatidil-inositol 3-quinase



Fonte: Adaptado de Xing, 2013 - Criado com BioRender.com

Legenda: RTK - Receptor Tirosina Quinase; PI3K - Fosfatidil-inositol 3 Quinase; RAS - Virus do Sarcoma de Rato; PIP2 Fosfatidilinositol (4,5) Bifosfato; PIP3 – Fosfatidilinositol (3,4,5) Trifosfato; PI3K-AKT - via de sinalização Fosfatidil Inositol 3 Quinase- Proteína Quinase B; GSK3β - Glicogênio Sintase Quinase 3β; FOXO3 - Forkhead Box O3; FOXO - Forkhead Box, class O; PTEN - Homólogo de Fosfatase e Tensina

Aspectos Histopatológicos do Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero da tireoide (CTP) apresenta uma cor pálida, aspecto firme, eventualmente com a presença de calcificação

(SOSA; UDELSMAN,2006). Os tumores nesse tipo de carcinoma são ditos como multifocais, com frequência são localizados de maneira bilateral (SOSA; UDELSMAN,2006). Quando

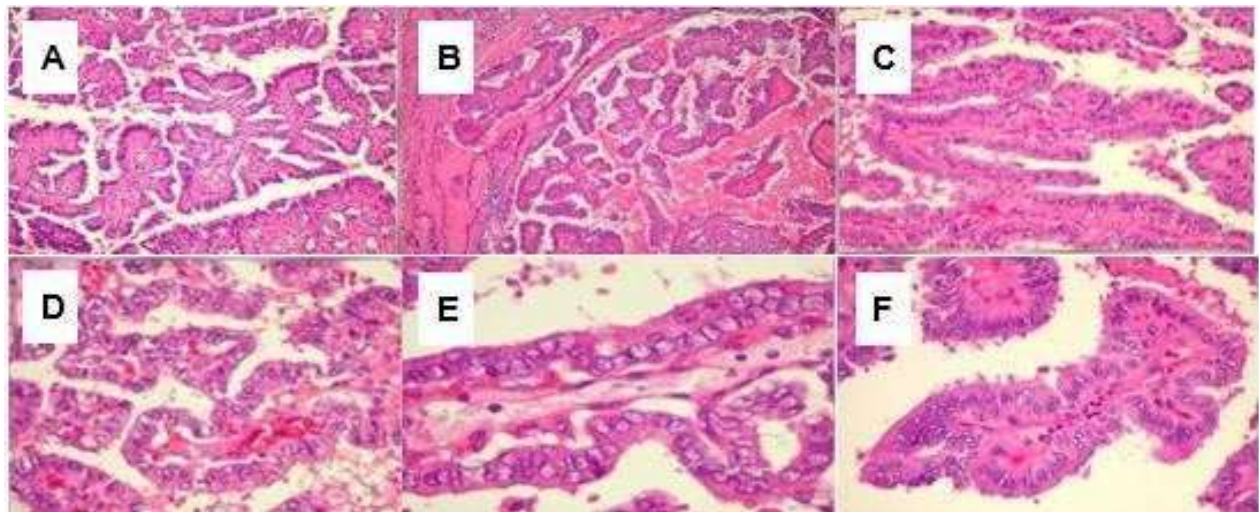
visto microscopicamente, o tumor é definido como maligno e evidentemente apresenta diferenciação celular folicular, apresenta a formação de papilas também podendo levar alterações nucleares particulares (SOSA; UDELSMAN,2006).

O CTP tem constantemente o predomínio de estruturas papilares com trama fibrovascular no núcleo; sulcos nucleares; as membranas dos núcleos visivelmente delineados; citoplasma com eosinofilia intranuclear; sobreposição do núcleo (SOSA; UDELSMAN, 2006). Pode encontrar uma permeação linfática, fibrose do tipo proeminente e que tem um envolvimento difuso de um ou dos dois lobos da tireoide.

As células tumorais do CTP são caracterizadas também por papilas bem formadas cobertas por células hipocoradas sendo duas vezes mais altas do que a largura (SOSA; UDELSMAN, 2006). É persistente a aparição de células colunares com estratificação nuclear e que são consideradas agressivas (SOSA; UDELSMAN,2006).

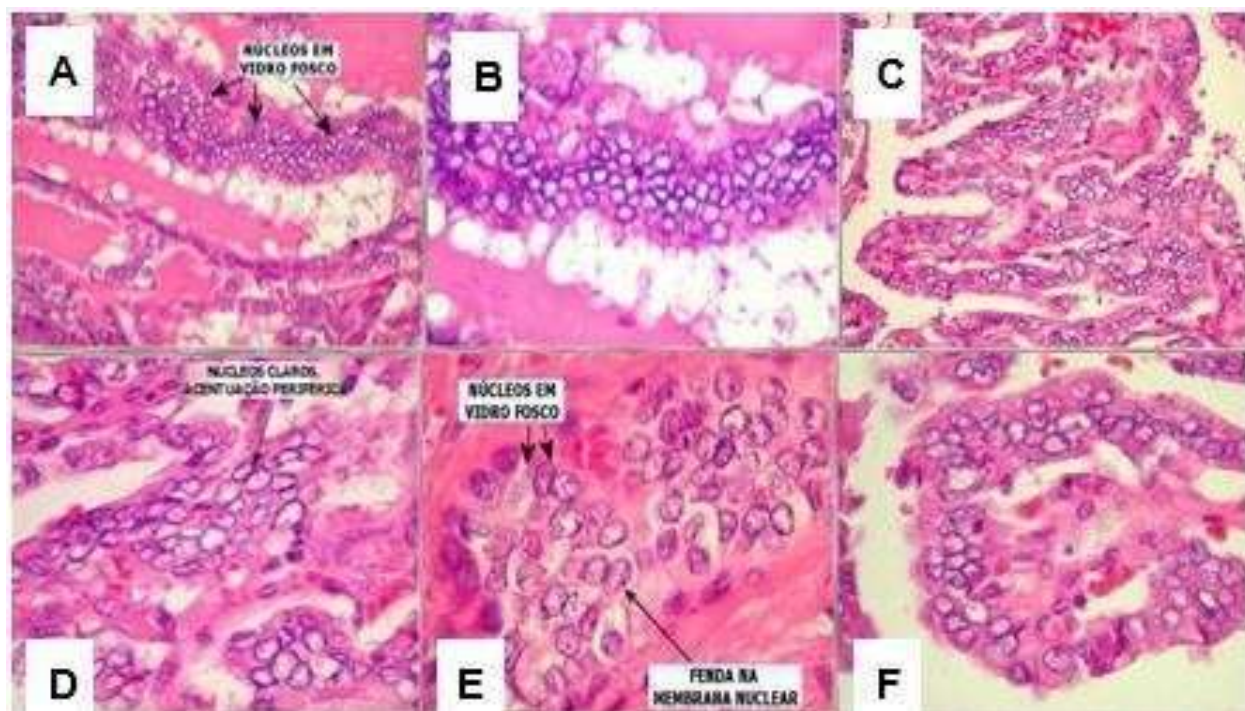
A seguir, as figuras ilustram como se apresenta a arquitetura histológica do Carcinoma papilífero e as principais alterações histopatológicas mais evidentes que acometem o funcionamento celular da glândula tireoide (**Figura 5.3 a 5.7**).

Figura 5.3 Arranjos celulares e arquitetura do CTP, no qual as células apresentam a tendência a dispor-se no meio dos eixos conjuntivo-vasculares do tipo ramificado, criando papilas. A morfologia das células são cubóides ou colunares baixas



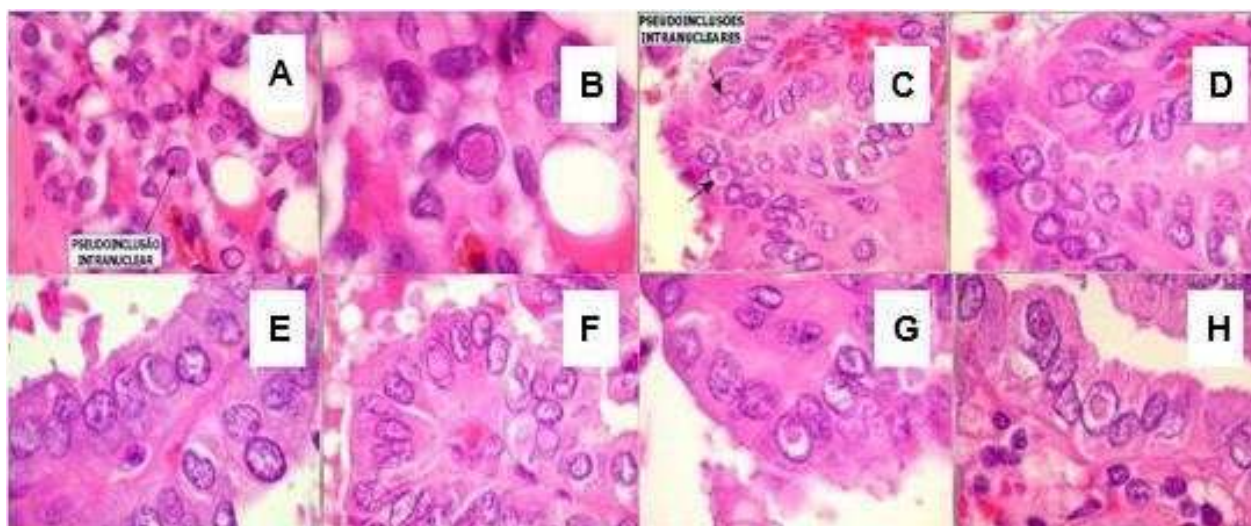
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.4 Alterações nucleares na histopatologia do CPT, onde os núcleos são de aspecto claro ou dito como vidro fosco. A cromatina é delgada e constantemente dispersa, o que proporciona ao núcleo a característica do tipo clara e homogênea, como mostrado na figura a, b, c, d, e f. Na imagem o, p, q, r, as fendas na membrana nuclear



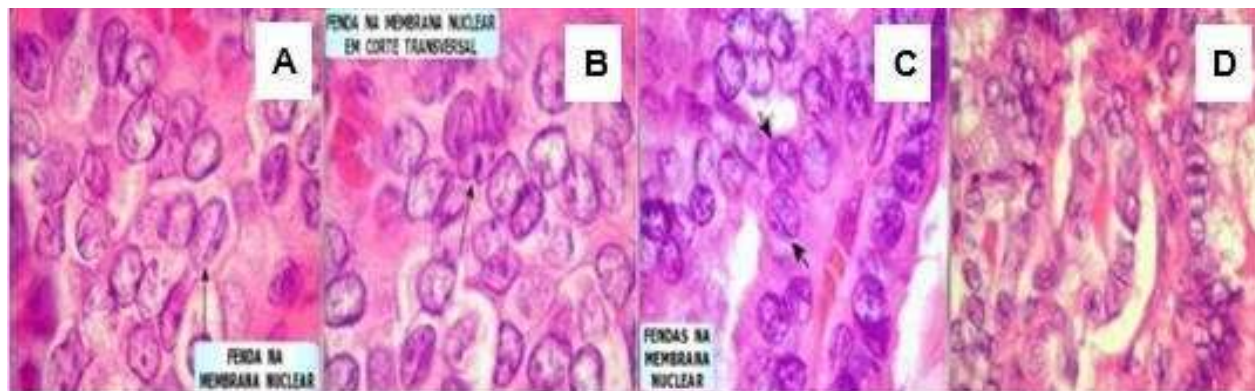
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.5 Presença de pseudoinclusões intranucleares resultantes de invaginações da membrana nuclear incluindo o citoplasma



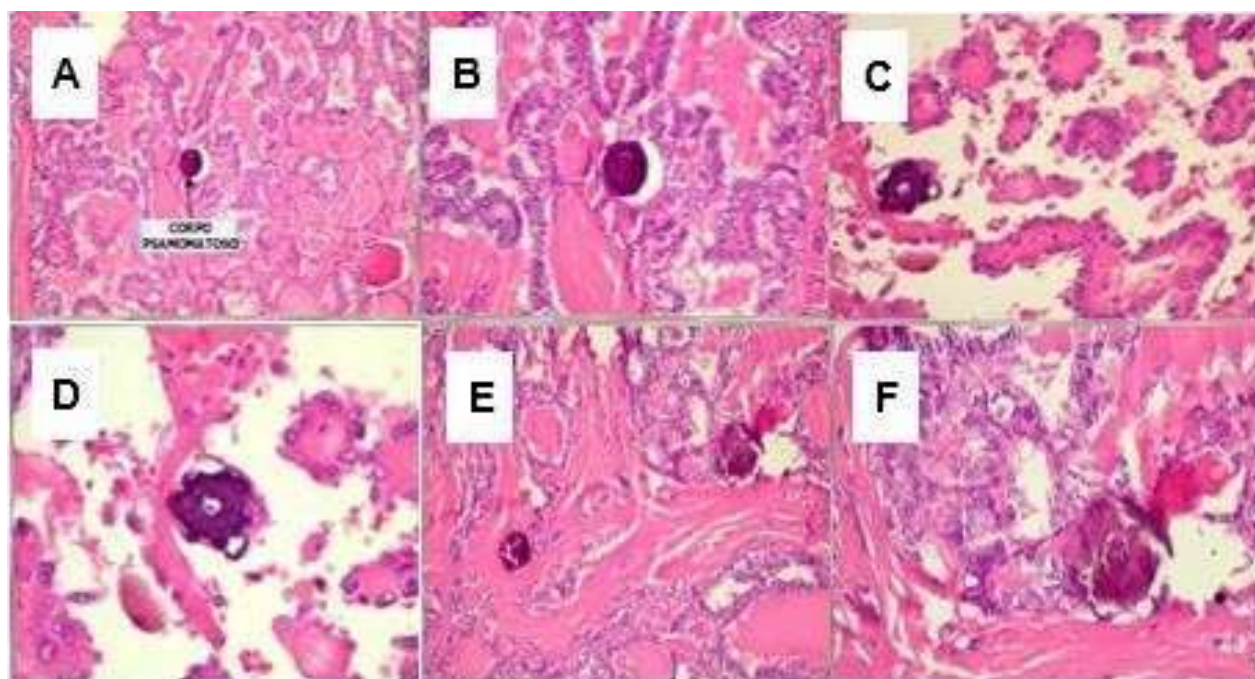
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.6 As fendas na membrana nuclear são dobras que propõem uma fenda no núcleo, tendo um aspecto de grão de café



Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.7 Os corpos psamomatosos são calcificações corpusculares com lamelas concêntricas, achadas nos eixos conjuntivos das papilas



Fonte: Anatpat- UNICAMP

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. As informações foram obtidas por meio de pesquisas online, levando em conta o mecanismo de desenvolvimento do carcinoma por meio das vias de sinalização celular, como esse tipo de tumor apresenta os aspectos biomoleculares e histopatológicos bem evidentes por meio das análises

a nível celular e histológico pelo atlas de histologia.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: Scielo, PubMed, Google Scholar, SBEM e Kenhub. Foram utilizados os descritores: câncer papilífero de tireoide; tireoide; aspectos histopatológicos do carcinoma

papilífero; carcinogênese do carcinoma papilífero; aspectos biomoleculares do carcinoma papilífero; aspectos histopatológicos do carcinoma papilífero. Desta busca foram encontrados 14 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção e dois sites online no idioma português para uma elaboração mais sucinta do texto.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês (1) e português (1); publicados no período de 2006 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura é mostrado como o desenvolvimento do CPT é proveniente da mutação do gene BRAFV600E, considerada a alteração genética com maior prevalência, resultando em cerca de 80% das pessoas que são acometidas (ULISSE *et al.*, 2021). Os estudos relataram uma grande associação entre a mutação de BRAFV600E e recidivas do CPT, que abrange a presença de metástases nos linfonodos, estágio avançado do tumor e dito como o pior gene para o prognóstico desse tipo de carcinoma (ULISSE *et al.*, 2021).

Xing e sua equipe de trabalho desenvolveram um amplo estudo multicêntrico com cerca de 2.000 pacientes, no qual foi visto um valor de prognóstico independente da análise da mu-

tação de BRAFV600E para as recorrências tumorais do CPT em pacientes com estadiamento patológico baixo, O TNM, no caso (ULISSE *et al.*, 2021). Contudo, é frisado que só apenas o uso do gene para a realização do prognóstico do CPT não é suficientemente favorável, já que foi revelado que um número considerável de pacientes com o carcinoma estariam enfrentando o risco de super tratamento ou subtratamento (ULISSE *et al.*, 2021). Assim, o gene unicamente por si só não deveria ser utilizado independente, mas que deveria ocorrer a presença de outros fatores contribuintes para o prognóstico (ULISSE *et al.*, 2021).

Mesmo que boa parte dos casos de CPT apresentam um prognóstico ótimo de sobrevida de 10 anos, com percentual de mais de 90% dos afetados, mas as taxas relatadas de recorrência da doença são bastantes elevadas, acontecendo em 25-35% dos pacientes (AMMON; RAMOS, 2021). Diante disso, Liu *et al.* concretizaram um metanálise de 63 estudos, abrangendo um total de 20.764 pacientes, para avaliar as associações ocorridas entre a mutação do gene BRAFV600E e características clínico-patológico destrutivas e fatores de pior prognóstico no CPT (AMMON; RAMOS, 2021). O estudo da metanálise mostrou que a mutação no gene BRAFV600E elevou o risco de extensão extratireoidiana (EET) em 2,04 vezes e aumentou também o risco de metástase de linfonodo em 1,45 vezes (AMMON; RAMOS, 2021). A persistência e recorrência do tumor foi duplicada em quesito de pacientes com mutação BRAFV600E, mas além disso, os pacientes portadores de CPT com mutação BRAFV600E mostraram a taxa de mortalidade 4.61 vezes maior quando comparado como os casos sem a presença de mutação do gene BRAFV600E (AMMON; RAMOS, 2021).

Como citado anteriormente, o uso do unicamente gene BRAFV600E não resulta em bons prognósticos, já que é evidente avaliar o quanto esse tipo de carcinoma pode se encontrar avançado quando só esse tipo de gene é utilizado. Segundo Prete *et al.*, relata que RET/PTC é dito como um prognóstico favorável, já que sua expressão está mais amplamente vista em casos de carcinoma avançado.

Ammon & Ramos, relatam que as mutações do gene BRAFV600E e os rearranjos RET/PTC, ambos em conjuntos estabelecem a estimulação que repercute na ativação das vias de sinalização MAPK e PI3K-AKT, que promove uma análise mais crítica da desregulação do crescimento celular e diferenciação, possibilitando como avaliar o prognóstico do paciente, pois essas vias podem ser facilmente analisadas pois o desenvolvimento do tumor depende da ativação de ambas as vias. A detecção do RET/PTC é de fato um bom contribuinte para o prognóstico e na evolução do paciente, em especial quando os pacientes são destinados ao pré-operatório para a retirada dos nódulos tireoidianos (ROMEI; ELISEI, 2012).

Novos estudos estão incluindo o uso de miRNAs circulantes como uma alternativa vastamente valiosa e adotada como uma fonte de monitoramento em tempo real do tumor da tireoide, por causa da alta estabilidade que tais apresentam em fluídos biológicos e a especificidade de tecido (PRETE *et al.*, 2020). Contudo, é preciso mais estudos e aprimoramentos das técnicas científicas para aprimorar os benefícios que esse novo avanço com os genes podem contribuir para o prognóstico do paciente com CPT (PRETE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A compreensão da patogênese do carcinoma papilífero da tireoide tem sido amplamente explicado para evidenciar como essa elucidação é extremamente importante para aprimorar o entendimento de como esse tumor se desenvolve por vias de sinalização celular como MAPK e PI3K-AKT, no qual constituem um mecanismo oncogênico e contribui para o desenvolvimento da progressão do câncer. Sendo assim, o vasto entendimento desse tipo de tumor proporciona novas perspectivas de prognóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMON, J.L.V. & RAMOS, H.E. Mutação no gene BRAF em carcinoma diferenciado de tireoide avançado: um relato de caso. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 20, n. 3, p. 476-479, set./dez. 2021.

FIORE, E. & VITTI, P. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, v.97, n. 4, p.1134-1145, april 2012.

GRIMM, D. Recent Advances in Thyroid Cancer Research. *International Journal of Molecular Sciences*, v.23, p. 4631, 2022.

KHAN, M.S. *et al.* RET/PTC Gene Rearrangements in Thyroid Carcinogenesis: Assessment and Clinico-Pathological Correlations. *Pathology & Oncology*, v.26, p.507-513, 2020.

PRETE *et al.* Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, v.11, 13 march 2020.

ROMEI, C. & ELISEI, R. RET/PTC translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, v.3, 11 april 2012.

RASHEED, M.R.H. & XU, B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surgical Pathology Clinics*, v.12, n.4, p.921-930, december 2020.

SOSA, J.A.S. & UDELSMAN, R. Papillary Thyroid Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v.15, p.585-601, 2006.

SHINOHARA, M. *et al.* Minireview: AKT in Thyroid Tumorigenesis and Progression. *Endocrinology*, v.148, n.3, p.942-947, march 2007.

SALVATORE, U. *et al.* Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers*, v. 13, n. 5567, 2021.

XING, M. *et al.* Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*, v.13, n.3, p.184-199, march 2013.

KENHUB. Glândula tireoide. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/glandula-tireoide>. Acesso em: 16 jul. 2023.

SBEM-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <https://www.tireoide.org.br/cancer-papilifero-da-tireoide>. Acesso em: 16 jul. 2023.

ANATPAT-UNICAMP. Carcinoma Papilífero da tireoide. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/lamendo14.html>. Acesso em: 16 jul. 2023.