



Atualizações em marcadores relacionados ao câncer de tireoide e associação com o prognóstico e diagnóstico

Amanda De Conti Margutti¹, Augusto Lunkes Hartmann¹, Eduarda Lucchese Osmarin¹, João Pedro Bandeira¹, João Vitor Bagatini¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p1509-1518>

Artigo recebido em 21 de Julho e publicado em 31 de Agosto de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum entre os tumores de cabeça e pescoço. Com sua incidência crescente, torna-se fundamental buscar estratégias terapêuticas eficazes. Biomarcadores têm se mostrado promissores na avaliação prognóstica e na definição de condutas, mas ainda há escassez de estudos conclusivos, o que reforça a necessidade de mais pesquisas. **Objetivos:** Identificar biomarcadores associados ao prognóstico de pacientes com câncer de tireoide. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica no PubMed com os descritores “thyroid cancer AND biomarkers”, aplicando os filtros: últimos 5 anos, Clinical Study, Clinical Trial, Meta-Analysis, English e Humans. Dos 68 artigos encontrados, 28 foram selecionados pelo título e 11 após leitura dos resumos. A seleção foi feita por dois revisores. **Resultados:** Diversos biomarcadores têm sido estudados, principalmente no carcinoma papilífero, visando melhorar diagnóstico, estratificação de risco e resposta ao tratamento. No câncer diferenciado refratário ao radioiodo (RR-DTC), baixos níveis séricos de Angiopietina-2 (Ang-2) e sTie2 indicam bom prognóstico. Níveis elevados de IGF-1 foram associados a casos avançados. A expressão de PD-L1, especialmente com mutação BRAFV600E e TERT, relaciona-se a pior prognóstico. Outros marcadores relevantes incluem fusão PAX8-PPARG, mutações em RAS, RET, SLX4, ATM, NRAS, THADA, além da deleção do gene SESN2 e baixa expressão de TFF3. **Conclusão:** A combinação de biomarcadores tem mostrado boa acurácia em modelos preditivos, especialmente quando associada a exames de imagem. No entanto, limitações metodológicas exigem mais estudos antes de sua aplicação clínica rotineira.

Palavras-chave: Tireoide; Câncer; Biomarcadores.

Updates on biomarkers related to thyroid cancer and their association with prognosis and diagnosis

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm among head and neck tumors. With its increasing incidence, it becomes essential to seek effective therapeutic strategies. Biomarkers have shown promise in prognostic evaluation and in guiding clinical management, yet there remains a paucity of conclusive studies, underscoring the need for further research. **Objectives:** To identify biomarkers associated with the prognosis of patients with thyroid cancer. **Methodology:** A literature review was conducted on PubMed using the search terms “thyroid cancer AND biomarkers,” applying filters for the last five years, clinical study, clinical trial, meta-analysis, English, and humans. Out of the 68 articles found, 28 were selected based on the titles and 11 after reading the abstracts. The selection was conducted by two independent reviewers.

Results: Many biomarkers have been studied, primarily in papillary carcinoma, aiming to improve diagnosis, risk stratification, and treatment response. In radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC), low serum levels of Angiopoietin-2 (Ang-2) and sTie2 indicate a good prognosis. Elevated levels of IGF-1 were associated with advanced disease. PD-L1 expression, particularly in conjunction with the BRAF V600E and TERT mutations, is associated with worse prognosis. Other relevant markers include the PAX8-PPARG fusion, mutations in RAS, RET, SLX4, ATM, NRAS, THADA, as well as SESN2 gene deletion and low expression of TTF3. **Conclusion:** The combination of biomarkers has demonstrated good accuracy in predictive models, especially when paired with imaging studies. However, methodological limitations necessitate further studies before their routine clinical application.

Keywords: Thyroid; Cancer; Biomarkers.

Instituição afiliada – Universidade do Vale do Taquari- UNIVATES

Autor correspondente: Eduarda Lucchese Osmarin- eduarda.osmarin@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais frequente entre os tumores da região da cabeça e pescoço. Além disso, ele afeta cinco vezes mais mulheres do que homens e, pela estimativa brasileira de 2023, o público feminino do Sudeste e Nordeste é o mais afetado. A grande maioria dos casos de câncer de tireoide corresponde a carcinomas diferenciados, principalmente os do tipo papilífero (entre 50% e 80% dos casos), o folicular (de 15% a 20% dos casos) e o de células de Hürthle. Existem ainda os carcinomas pouco diferenciados e os indiferenciados, os quais são mais raros (Instituto Nacional de Câncer, 2023).

Nas últimas duas décadas, a incidência de câncer de tireoide aumentou, um aumento atribuível quase inteiramente ao câncer papilar de tireoide (CPT), representando a necessidade de desenvolver estratégias para o tratamento desses pacientes. Os CPTs geralmente crescem lentamente e são indolentes, embora estejam associados a metástases linfonodais em 30% a 90% dos casos. O diagnóstico precoce e preciso permite um tratamento oportuno e eficaz por meio de cirurgia combinada com radioiodoterapia pós-operatória. Assim, esforços consideráveis têm sido feitos para identificar marcadores confiáveis para CPT primário (Ria *et al.*, 2021). Procura-se também marcadores relacionados a outros tipos de câncer, que podem representar formas menos invasivas de analisar um prognóstico.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o principal método diagnóstico para nódulos tireoidianos, porém essa apresenta limitações que podem comprometer sua precisão (Ria *et. al.*, 2020). Entre os principais problemas estão a coleta de material insuficiente, a punção de áreas não representativas do nódulo, dificuldade na diferenciação entre lesões benignas e malignas (como nos casos de neoplasias foliculares), além da variabilidade na interpretação citológica. Esses fatores podem resultar em laudos inconclusivos ou falsos negativos, dificultando a definição do diagnóstico e da conduta clínica.

Nesse contexto, os biomarcadores surgem como ferramentas complementares importantes, contribuindo para uma avaliação mais precisa do risco de malignidade. A expressão gênica, alterações moleculares e níveis séricos de determinadas proteínas

podem auxiliar na estratificação dos nódulos, aumentando a acurácia diagnóstica e reduzindo a necessidade de procedimentos invasivos desnecessários.

METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica, selecionando 68 artigos, tendo como base de dados o *National Library of Medicine* (PubMed), fazendo uso das seguintes palavras chaves: “*thyroid cancer AND biomarkers*”. Além disso, foram aplicados os filtros “*in the last 5 years*”; “*Clinical Study*”; “*Clinical Trial*”; “*Meta-Analysis*”; “*English, Humans*”. Posteriormente foram selecionados 28 artigos por meio do título e, após, 10 artigos pela leitura do “abstract” com revisão aos pares.

Os critérios de exclusão foram: artigos cujo título não continha as palavras-chave; artigos que abordavam novas terapias; trabalhos que abordavam interações medicamentosas; quando não se tratavam exclusivamente de câncer de tireoide ou que tratavam de outros distúrbios da tireoide.

A amostra total dos estudos analisados incluiu mais de 2.500 participantes, majoritariamente mulheres, com idade média variando entre 42 e 63 anos. Os pacientes apresentavam, em sua maioria, carcinoma papilífero da tireoide (PTC), incluindo casos refratários ao radioiodo, nódulos indeterminados e controles saudáveis. As análises abrangeram dados de bancos públicos (TCGA, SRA), estudos clínicos e metanálises, com variáveis como idade, sexo, tipo e estágio do câncer, tratamento e presença de doenças associadas. Houve heterogeneidade nas amostras, mas predominaram adultos com diagnóstico confirmado de PTC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados dez artigos, dentre os quais diversos biomarcadores foram investigados em relação ao câncer de tireoide (CT). Notavelmente, o carcinoma papilífero recebeu destaque especial, visto que representa o tipo de maior incidência, contribuindo para o relevante aumento no número de casos desta, que é a doença endócrina maligna mais comum (Ria et. al, 2020). Com o objetivo de melhorar o diagnóstico, a estratificação de risco, o prognóstico e a resposta ao tratamento, essa seleção de biomarcadores poderá contribuir para expandir os conhecimentos sobre a doença.

Quadro 01: Perfil dos biomarcadores tireoidianos.

Biomarcador	Coleta de amostra	Alteração observada	Tipo de lesão
Ang-2	Sérico	Diminuído	RR-DTC
sTie2	Sérico	Diminuído	RR-DTC
IGF-1	Sérico	Aumentado	TC
PD-L1	Biópsia	Aumentado	PTC
BRAFV600E	Nodullectomia e biópsia	Mutação	PTC E PTCFV
TERT	Nodullectomia	Mutações	PTC
PAX8-PPARG	Nodullectomia	Fusão	NIFTP
NRAS	Nodullectomia	Mutação	PTCFV, PDTC E HTC
KRAS	Nodullectomia	Mutação	PTCFV, PDTC E HTC
ATM	Nodullectomia	Variantes patogênicas	HTC
SLX4	Nodullectomia	Variantes patogênicas	HTC
RET	Nodullectomia	Mutação pontual e deleção	MTC
SESN2	Biópsia	Deleção do gene	PTC
TFF3		Expressão diminuída	PTC

Notas: Ang-2 - Angiopoetina-2; ATM - Ataxia Telangiectasia Mutated; BRAF - B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; HTC - Carcinoma de células de Hürthle; IGF-1 - Insulin-like growth factor-1; MTC - Carcinoma medular de tireoide; NIFTP - Neoplasia Folicular Não Invasiva com Características Nucleares do Papilífero; PAX8 - Paired box gene 8; PD-L1 - Programmed Death-Ligand 1; PDTC - Carcinoma pouco diferenciado da tireoide; PPARG - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma; PTC - Carcinoma papilífero de tireoide; PTCFV - Câncer papilífero de tireoide, variante folicular; RET - REarranged during Transfection; RR-DTC - cancer de tireoide diferenciado radioiodo refratário; SESN2 - Sestrina-2; sTie2 - receptor da ang-2; TC - Câncer de tireoide; TERT - Telomerase Reverse Transcriptase; TFF3 - Trefoil Factor Family 3. **Fonte:** Autoria própria.

Majid et al., (2024) mostraram que no contexto do câncer diferenciado da tireoide refratário ao radioiodo (RR-DTC), biomarcadores como Angiopoietina-2 (Ang-2) e o seu receptor circulante no sangue - sTie2 -, são pró-neoplásicos, portanto, quando em níveis séricos baixos significam bom prognóstico. O IGF-1 também se mostrou

elevado em pacientes com doença mais avançada segundo Hou *et al.*, (2021), podendo atuar como marcador complementar, especialmente quando associado à ultrassonografia ou biópsia por punção. Assim, ambos se tornam potenciais indicadores de pior prognóstico em neoplasias mais agressivas em função de suas atividades pró-tumorais, promotoras de mecanismos essenciais para o crescimento e a progressão do câncer, como a proliferação celular, a inibição da apoptose e o estímulo à angiogênese.

A expressão do Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) foi relacionada em Girolami *et al.*, (2020) ao pior prognóstico e a menor sobrevida livre da doença, especialmente em casos com mutação BRAFV600E. A principal ação do PD-L1 está na inibição da resposta imune antitumoral, permitindo que as células cancerígenas escapem do sistema imunológico. Ao se ligar ao seu receptor, PD-1, presente em linfócitos T, o PD-L1 bloqueia sua ativação e proliferação, favorecendo a tolerância imunológica ao tumor. A mutação, por sua vez, é uma das mais frequentes no carcinoma papilífero e está associada a comportamento mais agressivo, principalmente quando combinada com a mutação do promotor da Telomerase Transcriptase Reversa (TERT). Juntas, elas ativam vias de sinalização que promovem a proliferação celular, a evasão da apoptose e a resistência ao tratamento com radioiodo, indicando maior risco de recorrência e menor resposta terapêutica no CT.

Dentre os biomarcadores investigados, a análise genética também contribuiu para a compreensão do comportamento e prognóstico da doença. Almeida *et al.*, (2020) identificaram que a deleção do gene Sestrina 2 (SESN2) tem sido associada ao pior prognóstico no carcinoma papilífero, por ser um fator de proteção relacionado com o controle do estresse oxidativo. Em casos de disfuncionalidade desse gene, propicia-se eventos de danos ao DNA, instabilidade genômica e progressão tumoral. Do mesmo modo, Yang *et al.*, (2021) encontraram que a baixa expressão do gene *Trefoil Factor Family 3* (TFF3) se relaciona com maior agressividade tumoral e pior evolução clínica, como metástases linfonodais. Isso porque essa proteína atua na proteção e reparo do epitélio, além de desempenhar papéis na diferenciação celular e na manutenção da homeostase tecidual. Logo, em tecidos normais da tireoide, o TFF3 costuma estar presente em níveis mais elevados.

Ademais, verificou-se que outros marcadores moleculares foram promissores

para a caracterização tumoral, tornando-se um alvo de estudo essencial. Diante das limitações dos exames de biópsia, os quais podem levar a resultados errôneos ou inconclusivos, demonstra-se a importância de novos métodos que os complementem, pois eles ainda constituem a principal ferramenta no diagnóstico e prognóstico dos nódulos tireoidianos. A exemplo disso, Gomes-Lima *et al.*, (2020) mostra quais foram os genes mais encontrados em cada tipo de CT, dentre eles têm-se as fusões PAX8-PPARG no carcinoma folicular, mutações RAS no tumor folicular, RET no carcinoma medular, além de alterações em genes como SLX4, ATM, NRAS e THADA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dos resultados obtidos, conclui-se que a combinação de alguns desses biomarcadores pode levar a criação de modelos preditivos com boa acurácia, embora ainda haja limitações nos estudos, como amostras pequenas e poucos eventos clínicos registrados. O ideal é uma combinação com os exames de imagem, o que reforça a necessidade de mais evidências antes da aplicação ampla desses marcadores na prática clínica.

REFERÊNCIAS

MAJID, Oneeb *et al.* Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of serum biomarkers as predictors of tumor dynamics following Lenvatinib treatment in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, v. 13, n. 6, p. 954-969, 2024.

WANG, Chih-Yuan *et al.* Long-Term Changes of Urinary Exosomal Peptide Levels After Thyroidectomy in Patients with Thyroid Cancer: A Prospective Observational Study. *International Journal of Nanomedicine*, p. 4667-4677, 2024.

RIA, Roberto *et al.* Effect of thyroidectomy on circulating angiogenic cytokines in papillary thyroid carcinoma and benign goiter: Potential for new biomarkers?. *Surgery*, v. 169, n. 1, p. 27-33, 2021.

GIROLAMI, Ilaria *et al.* Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is a potential biomarker of disease-free survival in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis of PD-L1 immunoexpression in follicular epithelial derived thyroid carcinoma. *Endocrine pathology*, v. 31, n. 3, p. 291-300, 2020.

HOU, Yu-Lei *et al.* Evaluation of serum insulin-like growth factor 1 and its significance in thyroid cancer: An observational study. *Medicine*, v. 100, n. 21, p. e26165, 2021.

GOMES-LIMA, Cristiane J. *et al.* A novel risk stratification system for thyroid nodules with indeterminate cytology—a pilot cohort study. *Frontiers in endocrinology*, v. 11, p. 53, 2020.

LIU, Bingxin; WANG, Yanjun. Predictive value of IGF-1/IGFBP-3 ratio for thyroid nodules in type 2 diabetic mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1444279, 2024.

DE ALMEIDA, Deise Cibele N. *et al.* Copy number alterations in papillary thyroid carcinomas: does loss of SESN2 have a role in age-related different prognoses?. *Cancer Genomics & Proteomics*, v. 17, n. 5, p. 643-648, 2020.

WANG, Tao *et al.* A 6 transcription factors-associated nomogram predicts the recurrence-free survival of thyroid papillary carcinoma. *Medicine*, v. 100, n. 40, p. e27308, 2021.

YANG, Lei *et al.* Low expression of TFF3 in papillary thyroid carcinoma may correlate with poor



prognosis but high immune cell infiltration. *Future Oncology*, v. 18, n. 3, p. 333-348, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Câncer de tireoide*. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide>>. Acesso em: 20 jul. 2025.