

# Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos

Primeira submissão em 07/01/09  
Última submissão em 20/02/09  
Aceito para publicação em 20/02/09  
Publicado em 20/02/09

## *Papillary thyroid carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis: frequency and histopathological aspects*

Denise Cruz Camboim<sup>1</sup>; Vivina Marta Simões da Motta Figueirôa<sup>2</sup>; Daisy Nunes de Oliveira Lima<sup>3</sup>; Paula Abreu-e-Lima<sup>4</sup>; Maria do Carmo Carvalho de Abreu-e-Lima<sup>5</sup>

unitermos	resumo
<p><b>Carcinoma papilífero</b></p> <p><b>Tireoidite de Hashimoto</b></p> <p><b>Patologia cirúrgica/ descrição</b></p>	<p><b>Introdução:</b> O carcinoma papilífero é o tipo mais comum de câncer da tireoide e a tireoidite de Hashimoto é a causa mais frequente de hipotireoidismo em áreas onde os níveis de iodo são adequados. Vários investigadores detectaram incidência aumentada de carcinoma papilífero da tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Na rotina de diagnósticos histopatológicos há uma aparente associação entre as duas patologias. <b>Objetivo:</b> Determinar a relação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireoide, avaliando os aspectos histomorfológicos, quando concomitantes ou apresentando-se de forma isolada. <b>Método:</b> Foi realizado estudo retrospectivo a partir dos dados do arquivo do Serviço de Patologia do Hospital Barão de Lucena, afiliado ao Sistema Único de Saúde (SUS) (Recife-PE), incluindo 95 casos, entre 472 cirurgias de tireoide realizadas no período de janeiro de 1995 a janeiro de 2005. <b>Resultados:</b> Houve 35 casos (7,4%) de tireoidite de Hashimoto, 48 (10,2%) de carcinoma papilífero e 12 (2,5%) de associação significativa (<math>p &lt; 0,05</math>) dessas patologias, representando 20% dos casos de carcinoma papilífero. Não houve diferença significativa quanto a idade, sexo, existência de neoplasia benigna concomitante, maior diâmetro tumoral, invasão capsular, multifocalidade e variante histológica do carcinoma papilífero, quer ocorrendo isoladamente, quer em associação à tireoidite de Hashimoto. Houve associação significativa com relação à maior frequência de cápsula nos carcinomas papilíferos isolados, quando em comparação com o grupo de carcinomas papilíferos associados à tireoidite de Hashimoto. <b>Conclusão:</b> A presença de tireoidite de Hashimoto deve alertar para o risco de desenvolvimento de carcinoma papilífero de tireoide, já que essas patologias estiveram significativamente associadas.</p>

## abstract

## key words

**Introduction:** Papillary carcinoma is the most common type of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis is the most frequent cause of hypothyroidism in areas where iodine levels are adequate. Several investigators have detected an increased incidence of papillary thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis. In histopathological diagnosis routine, there is an apparent association between these two pathologies. **Objective:** To determine the association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma, evaluating the histopathological aspects, when concomitantly present or isolated. **Methods:** A retrospective study was carried out with data from the archives of the Pathology Service at hospital Barão de Lucena, SUS (Recife-PE, Brazil), which included 95 cases amongst 472 thyroid surgeries performed from January 1995 through January 2005. **Results:** There were 35 cases (7.4%) of Hashimoto's thyroiditis, 48 cases (10.2%) of papillary carcinoma and 12 cases (2.5%) of significant association of these pathologies ( $p < 0.05$ ), which corresponded to 20% of the papillary carcinoma cases. There was no significant difference as to age, gender, presence of concomitant benign neoplasia, larger tumor diameter, multifocality or histological variant of papillary carcinoma, between cases of isolated papillary carcinoma or carcinoma associated with Hashimoto's thyroiditis. There was a significant association concerning the higher frequency of a tumor capsule in isolated papillary carcinomas when compared with papillary carcinomas with concomitant Hashimoto's thyroiditis. **Conclusion:** The presence of Hashimoto's thyroiditis should alert to the risk of papillary thyroid carcinoma development, as these diseases were significantly associated.

**Papillary carcinoma**

**Hashimoto's thyroiditis**

**Surgical pathology/ description**

1. Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Especialista em Anatomia Patológica do Hospital Barão de Lucena.

3. Mestre em Patologia pela UFPE.

4. Especialista em Anatomia Patológica pelo American Board of Pathology; membro do Departamento de Patologia do Hospital do Câncer de Pernambuco.

5. Doutora em Patologia pela UFPE.

Trabalho realizado no Hospital Barão de Lucena, Recife-PE.

Artigo tema de dissertação de mestrado defendida em 2008 na Universidade Federal de Pernambuco.

## Introdução

O carcinoma papilífero da tireoide é uma neoplasia epitelial maligna caracterizada pela formação de papilas ou de uma série de aspectos nucleares distintos. É a forma mais comum de câncer da tireoide. A tireoidite de Hashimoto é a causa mais frequente de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo são adequados. Vários investigadores detectaram incidência aumentada de carcinoma papilífero da tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto<sup>(5, 8, 10, 16, 22, 25, 28)</sup>. Os dados obtidos nesses estudos levantam a possibilidade de que a associação entre as duas doenças seja mais do que incidental, sugerindo a tireoidite como uma lesão precursora da neoplasia<sup>(18, 25)</sup>. O objetivo do presente estudo é determinar a relação entre as duas doenças, avaliando os aspectos histomorfológicos quando concomitantes ou apresentando-se de forma isolada.

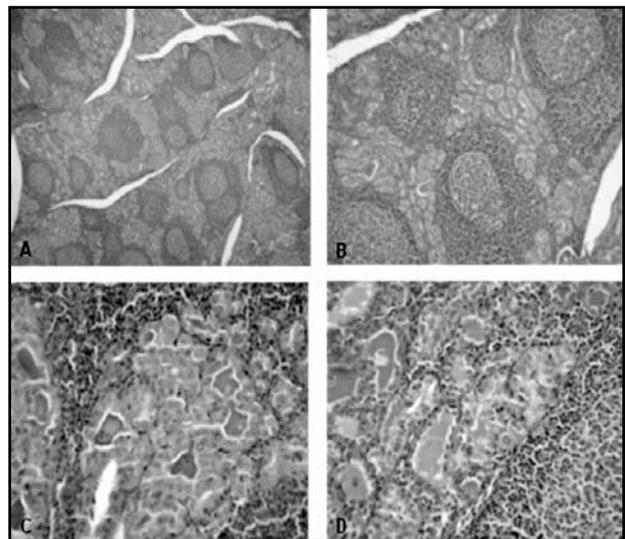
## Métodos

Foi desenvolvido estudo retrospectivo englobando um período de 10 anos, compreendido entre janeiro de 1995 e janeiro de 2005. O material utilizado foi resgatado do arquivo do Serviço de Patologia do Hospital Barão de Lucena, filiado ao Sistema Único de Saúde (SUS), da cidade de Recife, PE.

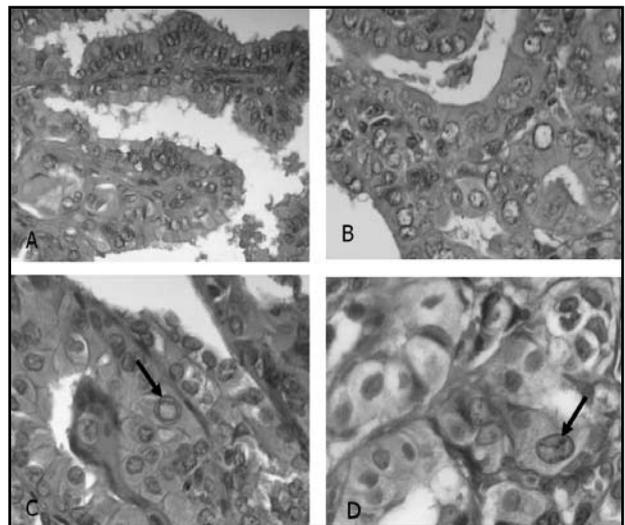
Foram pesquisados, entre todos os laudos diagnósticos de lesões da tireoide, os casos de carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto, ocorrendo concomitante ou isoladamente, sendo registrados também a idade e o sexo dos pacientes.

Para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, a lesão deveria apresentar os critérios histológicos clássicos: folículos atróficos e não-atróficos, alterações oxifílicas das células epiteliais (metaplasia oncocítica) e folículos linfoides com centros germinativos (**Figura 1**)<sup>(11, 14)</sup>. Os espécimes apresentando apenas infiltrado linfocitário sem os demais componentes morfológicos foram excluídos do estudo. O diagnóstico de carcinoma papilífero foi baseado nos critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(2)</sup>: presença de estruturas papilares e aspectos nucleares característicos, incluindo sobreposição e alongamento dos núcleos, núcleos claros "em vidro fosco", pseudoinclusões e pregas nucleares (**Figura 2**), independente da presença de papilas detectáveis.

O material foi separado em três grupos para efeito de comparação: o grupo TH, representado apenas pelos casos



**Figura 1** – Tireoidite de Hashimoto. A e B: notar abundante infiltrado linfoplasmocitário do estroma com formação de folículos linfoides com centros germinativos proeminentes. (hematoxilina e eosina [HE] 25X e 45X); C e D: metaplasia oncocítica (de células de Hürthle) do epitélio folicular (HE 100X)  
Fonte: fotomicrografias originais



**Figura 2** – Carcinoma papilífero. A: notar eixo fibrovascular revestido por células epiteliais neoplásicas (HE 100X); B: observar as células epiteliais neoplásicas com núcleos superpostos e aparência "vazia" (HE 400X); C: núcleos redondos ou ovais de contorno irregular com pseudoinclusões nucleares (HE 400X); D: pregas nucleares paralelas ao maior eixo (HE 400X).  
Fonte: fotomicrografias originais

de tireoidite de Hashimoto; o grupo CP, pelos casos de carcinoma papilífero isolado; e o grupo CP + TH, pelos casos nos quais havia concomitância de carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto.

Os grupos TH, CP e CP + TH foram comparados quanto a sexo, idade e neoplasias benignas associadas. Os grupos CP e CP + TH foram comparados quanto a diâmetro tumoral, presença de cápsula, existência de invasão capsular,

ocorrência de múltiplos focos tumorais e variante histológica do carcinoma papilífero.

Procedeu-se à análise estatística para verificar possível relação entre CP e TH e diferenças entre os casos de CP ocorrendo isoladamente e quando associados à TH.

Para gerenciamento do banco de dados utilizou-se o software MSOffice Excel versão 2003, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 12.0, para execução dos cálculos estatísticos e elaboração de tabelas. Para comparação dos grupos quanto à variável quantitativa idade foi aplicada a metodologia de análise de variância (ANOVA), que compara a média entre três ou mais grupos independentes. Para a comparação dos grupos com relação às variáveis qualitativas sexo e lesão associada foi aplicado o teste exato de Fisher<sup>(30)</sup>. Para a variável quantitativa, diâmetro do tumor, foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney<sup>(27)</sup> devido à falta de normalidade dessa variável. Para as variáveis qualitativas cápsula, multifocalidade e variante histológica aplicou-se o teste qui-quadrado  $\chi^2$  de Pearson ou exato de Fisher<sup>(30)</sup>, quando necessário. Todos os testes foram realizados em nível de significância de 0,05.

## Resultados

No período de janeiro de 1995 a janeiro de 2005 foram realizadas, no Hospital Barão de Lucena, 472 cirurgias da tireoide, entre as quais houve 35 casos (7,4%) de TH, 48 (10,2%) de carcinoma papilífero (CP) e 12 (2,5%) de associação dessas patologias, conforme se pode verificar na **Tabela 1**. Houve associação significativa entre TH e CP ( $p < 0,05$ ).

Entre os casos de carcinoma papilífero, 20% apresentavam associação com tireoidite de Hashimoto.

A comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes pode ser vista na **Tabela 2**. As idades variaram de 10 a 77 anos, com média de 40,3 anos. A maior parte dos casos ocorreu na faixa dos 21 aos 50 anos. Houve um caso de TH em criança de 10 anos. No grupo CP houve um menino com 11 anos e uma menina de 12 anos. No grupo CP + TH, o caso com menor idade ocorreu em uma garota com 15 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade.

**Tabela 1** Resultado da associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto

TH	CP				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Não	377	91,5	48	80	425	90
Sim	35	8,5	12	20	47	10
Total	412	100	60	100	472	100

$p = 0,005$ .

TH: tireoidite de Hashimoto; CP: carcinoma papilífero.

**Tabela 2** Comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes e ao diâmetro do tumor

Média de idade (anos; meses)	Grupo			
	n	Média	Mínimo	Máximo
TH	35	39; 8	10	69
CP	48	40; 11	11	77
CP + TH	12	39; 2	15	70
Total	95	40; 3	10	77
Diâmetro do tumor (cm)				
CP	48	1,79	0,3	5,5
CP + TH	12	1,94	0,5	4
Total	60	1,82	0,3	5,5

Idade –  $p = 0,909$ ; diâmetro de tumor –  $p = 0,718$ .

TH: tireoidite de Hashimoto; CP: carcinoma papilífero; CP + TH: carcinoma papilífero associado à tireoidite de Hashimoto.

A comparação dos grupos em relação ao sexo e a neoplasias benignas associadas pode ser observada na **Tabela 3**. Houve predomínio do sexo feminino na totalidade da amostra com 90 casos (94,7%), em contraste com apenas cinco casos (5,3%) entre o sexo masculino. O predomínio do sexo feminino ocorreu em 34 casos (97,1%) no grupo TH, em 45 (93,8%) no grupo CP e em 11 (91,7%) no CP + TH. Não se observou diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos no que tange ao sexo dos pacientes.

Foi detectada associação com neoplasias benignas em 15 casos (15,8%), correspondendo a adenomas foliculares (sendo quatro no grupo TH, três no CP e um no CP + TH) e adenomas de células de Hurthle (cinco no grupo TH e dois no CP). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a neoplasias benignas associadas.

Nessa etapa foi realizada uma análise para a comparação entre os grupos CP e CP + TH em relação a diâmetro do tumor, presença de cápsula, multifocalidade e variante histológica (**Tabela 4**).

Dessa comparação constatou-se que, nos grupos CP e CP + TH, o maior diâmetro dos carcinomas papilíferos variou de 0,3 a 5,5 cm. A maior parte das neoplasias papilares era menor ou igual a 2 cm (pT1). Houve 12 microcarcinomas no grupo CP e dois no CP + TH.

A distribuição por grupo foi de 37 casos (77,1%) menores ou iguais a 2 cm (pT1) no grupo CP e nove (75%) no CP + TH; 10 casos (20,8%) maiores que 2 cm e menores ou iguais a 4 cm (pT2) no grupo CP e três (25%) no CP + TH. Houve apenas um caso no qual o tumor era maior que 4 cm (pT3), que ocorreu no grupo CP. Não houve diferença

**Tabela 3** Comparação dos grupos em relação ao sexo e a neoplasias benignas associadas

Variáveis		Grupos							
		TH		CP		CP + TH		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo	Feminino	34	97,1	45	93,8	11	91,7	90	94,7
	Masculino	1	2,9	3	6,3	1	8,3	5	5,3
Lesões associadas	Não	26	74,3	43	89,6	11	91,7	80	84,2
	Sim	9	25,7	5	10,4	1	8,3	15	15,8

Sexo –  $p = 0,56$ ; lesões associadas –  $p = 0,151$ .

TH: tireoidite de Hashimoto; CP: carcinoma papilífero; CP + TH: carcinoma papilífero associado à tireoidite de Hashimoto.

**Tabela 4**

Comparação entre os grupos CP e CP + TH em relação a tamanho do tumor, cápsula, multifocalidade e variante histológica

Variáveis do tumor		Grupos					
		CP		CP + TH		Total	
		n	%	n	%	n	%
Tamanho do tumor	≤ 2 cm (pT1)	37	77,1	9	75	46	76,7
	> 2 e ≤ 4 cm (pT2)	10	20,8	3	25	13	21,7
	> 4 cm (pT3)	1	2,1	–	–	1	1,7
Cápsula	Ausência	24	50	10	83,3	34	56,7
	Presença	24	50	2	16,7	26	43,3
Multifocalidade	Não	43	89,6	10	83,3	53	88,3
	Sim	5	10,4	2	16,7	7	11,7
Variante histológica	Padrão clássico	30	62,5	9	75	39	65
	Folicular	18	37,5	2	16,7	20	33,3
	Células altas	–	–	1	8,3	1	1,7

Tamanho do tumor –  $p = 0,769$ ; cápsula –  $p = 0,037$ ; multifocalidade –  $p = 0,619$ ; variante histológica –  $p = 0,095$ .

CP: carcinoma papilífero; CP + TH: carcinoma papilífero associado à tireoidite de Hashimoto.

significativa entre os grupos CP e CP + TH em relação ao maior diâmetro do tumor.

Nos grupos CP e CP + TH houve diferença significativa quanto à presença ou ausência de cápsula (Tabela 4). Observa-se que, no grupo CP, 50% dos pacientes apresentavam cápsula, enquanto no CP + TH, apenas 16,7% dos pacientes apresentavam tumores encapsulados. No entanto, no grupo CP, dos 24 pacientes que apresentavam cápsula, cinco (20,8%) tinham invasão capsular, enquanto no CP + TH, os dois pacientes com tumor encapsulado não exibiam invasão capsular.

A Tabela 4 mostra também a comparação dos grupos CP e CP + TH no tocante à multifocalidade, podendo-se notar um discreto predomínio de multifocalidade no grupo CP + TH, mas essa diferença não foi significativa.

Quanto à distribuição dos carcinomas segundo a variante histológica, em 39 casos (65%) o diagnóstico foi de CP clássico e 21 casos corresponderam às variantes do CP. Nota-se o predomínio da variante folicular, presente em 20 casos (33,3%), havendo apenas um caso (1,7%) representado pela variante de células altas, que ocorreu no grupo CP + TH. No entanto não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos CP e CP + TH em relação à variante histológica (Tabela 4).

## Discussão

A associação entre CP da tireoide e TH foi descrita pela primeira vez em 1955<sup>(6)</sup>. Desde então, a relação entre as duas doenças é largamente debatida na literatura, com resultados que variam entre aqueles que não comprovam a associação<sup>(26)</sup> e outros nos quais ela fica evidente<sup>(4, 8-10, 13, 16, 18, 20-22, 25, 28)</sup>. Em muitas dessas séries o carcinoma papilífero era o tipo predominante de carcinoma.

Comparando o grupo no qual o CP se apresentava isoladamente com aquele em que havia TH coexistente, nossos resultados foram compatíveis com os achados de vários investigadores e têm implicações quanto à abordagem clínica e terapêutica dos pacientes com TH, sendo recomendado seu seguimento cuidadoso.

Associação semelhante à que observamos foi encontrada em estudo no qual foram examinados 9.287 espécimes de tireoide dos quais 752 tinham TH. Nas glândulas com TH, a incidência igualou-se a 22,5% de carcinoma coexistente, sendo o CP o tipo mais frequente. Na ausência de TH, a incidência de carcinoma foi de 2,4%<sup>(8)</sup>.

Outro estudo relatou incidência de 32% de carcinoma da tireoide em pacientes com TH e um nódulo frio solitá-

rio<sup>(20)</sup>. Em 1987, em uma série de 800 pacientes, foram encontrados 161 com carcinoma da tireoide, dos quais 61 (38%) tinham TH coexistente<sup>(19)</sup>.

Por outro lado, nem todos confirmaram essa associação. Em uma série de 590 casos de carcinoma da tireoide houve apenas sete (1,2%) associados a tireoidite de Hashimoto. Nenhum dos 30 pacientes com TH, nos quais o diagnóstico foi sugerido clínica e laboratorialmente, tinha carcinoma coexistente<sup>(26)</sup>.

Uma pesquisa identificou maior prevalência e severidade da tireoidite em pacientes com carcinoma papilífero do que naqueles com bócio adenomatoso ou adenoma folicular<sup>(18)</sup>. Essa maior prevalência ficou evidente nas três raças com os seguintes percentuais: em mulheres japonesas, 63%; homens japoneses, 50%; mulheres brancas, 76%; e mulheres afro-americanas (46,2%). Os autores<sup>(18)</sup> concluem pela possibilidade de que a tireoidite autoimune seja um fator predisponente para o desenvolvimento de CP da tireoide.

Uma metanálise<sup>(28)</sup> demonstrou que a taxa de incidência de TH é 2,77 vezes maior em pacientes com CP da tireoide em comparação com a da população controle.

A associação à TH foi encontrada em 19 (26,7%) dos 71 pacientes com carcinoma papilífero e em oito (8,9%) com bócio, do que resultou diferença significativa ( $p < 0,02$ ). Treze (27,6%) dos pacientes com TH, principalmente com a forma nodular, mostraram CP coexistente<sup>(5)</sup>.

Há diversos estudos tentando explicar a associação, por exemplo, pela expressão dos oncogenes RET/PTC-1 e RET/PTC-3 em pacientes com TH<sup>(31)</sup>, hipótese confirmada pela demonstração de que ambas as doenças têm imunofenotipagem, aspectos morfológicos e perfil molecular semelhantes quanto ao rearranjo do gene RET/PTC<sup>(1)</sup>. Além disso, foi demonstrada a expressão do p63 em THs associadas a CP da tireoide<sup>(29)</sup>, o que levou à proposição de que as duas doenças eram iniciadas por remanescentes pluripotentes de células tronco p63 positivas<sup>(3)</sup>.

Um artigo comparando resultados da pesquisa com os de outros citados na literatura com relação a marcadores imuno-histoquímicos, como citoqueratina-19, HBME-1, galectina-3; alterações genéticas, como RET/PTC, perda de heterozigose e mutações BRAF, levanta a hipótese sobre a natureza do epitélio folicular na TH ser pré-maligno<sup>(15)</sup>. Os resultados mostram que o epitélio inflamado da tireoidite tem alterações morfológicas, imuno-histoquímicas e genéticas similares às do CP da tireoide. No entanto, os dados são incompletos e conflitantes em algumas áreas, como, por exemplo, quanto às mutações BRAF. Um estudo para

investigar essa hipótese<sup>(12)</sup> mostrou que cerca de 14% dos casos de tireoidite abrigavam as mutações BRAF, diferindo do estudo<sup>(15)</sup> que relatou resultados negativos.

Uma pesquisa<sup>(22)</sup> observou que mulheres com TH apresentavam risco 30% maior de ter CP em comparação com mulheres sem a doença. Além disso, entre todos os pacientes com TH, a maioria das neoplasias malignas era CP.

Além da associação entre CP e TH, observamos, na comparação entre os grupos CP e CP + TH, que houve diferença significativa com relação à presença de cápsula. No grupo CP, metade dos pacientes exibia cápsula, enquanto no CP + TH apenas 16,7% apresentavam tumores encapsulados, semelhante à pesquisa<sup>(24)</sup> na qual se observaram, entre pacientes com tumores malignos da tireoide, 14% de CPs encapsulados. O tamanho médio dos tumores era de 3,1 cm, com predominância do sexo feminino, média de idade de 49, 6 anos e prognóstico excelente, confirmado por longo período de *follow-up*.

Um prognóstico melhor do CP é reportado quando está associado à TH<sup>(10, 15, 17, 26)</sup>. Desse modo, esperávamos que a presença de cápsula fosse mais frequente no grupo CP + TH, ao invés de no grupo CP, o que não foi verificado.

Em nossa série não se observou diferença significativa entre os grupos CP e CP + TH em relação ao tamanho do tumor, resultado este contrário à observação de que nove de 10 (90%) casos de TH e 16 de 17 (94%) casos de outras tireoidites estavam associados a um estágio pT significativamente menor (pT1, pT2) do que casos sem tireoidite<sup>(23)</sup>, o que confirma um efeito positivo da tireoidite no prognóstico do tumor. No entanto, em nosso estudo não houve diferença significativa no que tange ao tamanho tumoral, o que está de acordo com outros estudos<sup>(10)</sup>.

Diferente de nossos achados relativos à multicentricidade, um estudo<sup>(10)</sup> identificou que 30% dos pacientes com CP da tireoide tinham tireoidite linfocítica crônica coexistente, sendo que 4,2% correspondiam a TH. Esses pacientes eram mais jovens, a maioria pertencia ao sexo feminino e um grande número de tumores era multicêntrico em comparação com pacientes sem tireoidite linfocítica crônica. A presença de tireoidite linfocítica crônica estava associada a melhor prognóstico, mas isso mais provavelmente representa um efeito protetor mínimo, devido ao fato de ser mais comum em pacientes jovens do sexo feminino. Não é um fator prognóstico independente e não está associado a menor taxa de recorrência ou menor frequência de metástases a distância<sup>(10)</sup>.

Por outro lado, de forma semelhante ao nosso estudo, outros autores<sup>(23)</sup> não encontraram associação significativa ao

comparar multifocalidade com infiltração linfocítica. Não foi registrada, também, qualquer diferença com relação a idade e sexo entre pacientes com ou sem infiltração linfocítica.

Em nosso estudo, fatores de risco como idade, sexo, tamanho do tumor e multifocalidade não apresentaram diferença significativa na comparação entre os grupos. É uma questão muito debatida se a tireoidite coexistente pode ser causa ou consequência de carcinoma tireoidiano e se influencia seu prognóstico.

Há relato de que a presença de infiltração linfocítica no CP da tireoide está associada a melhor prognóstico, menor taxa de recorrência e apresentação da doença menos agressiva<sup>(16)</sup>. Nesses pacientes, a média de idade não diferia entre os grupos de carcinoma diferenciado da tireoide com e sem tireoidite linfocítica (no grupo com tireoidite linfocítica, 98% dos carcinomas eram do tipo papilífero). Havia predomínio de sexo feminino no grupo com tireoidite linfocítica. Os autores<sup>(16)</sup> notaram, ainda, que pacientes com tireoidite linfocítica têm estadiamento de tumor, linfonodo e metástase (TNM) mais baixo e levantam a hipótese de que a infiltração linfocítica representa uma forma de reação imune para controlar o crescimento tumoral. Essas observações permanecem controversas, visto que outros investigadores<sup>(5, 28)</sup> não encontraram efeito protetor e reportaram maior risco de carcinoma papilífero associado a TH.

Em nosso caso, a média de idade era de 39,8 anos no grupo TH; 40,1 anos no CP e 39,2 anos no CP + TH, portanto muito semelhante na distribuição, mas menor que a média igual a 50 anos (variando de 25 a 77 anos) de pacientes com TH e de 51,8 anos (variando de 32 a 75 anos) para pacientes com TH e carcinoma da tireoide coexistente<sup>(25)</sup>. Contudo, também há relato de casos de CP e TH associados à média de idade de 44 anos, sendo todos os casos em mulheres<sup>(4)</sup>, ou 39,1 anos, semelhante à verificada no nosso estudo, sendo a maioria do sexo feminino (12 mulheres e um homem)<sup>(7)</sup>.

Quanto ao sexo dos pacientes, nosso estudo demonstrou predomínio de mulheres, não existindo diferença significativa em relação a esse aspecto, tal como referido em uma série de 13 pacientes com câncer da tireoide associado a TH (12 desses casos eram CPs e um carcinoma folicular), na qual também a multifocalidade estava presente em seis dos 13 casos<sup>(7)</sup>. Embora esse grupo de pacientes não tenha experimentado qualquer evidência de recorrência, é improvável que a presença de TH concomitante seja responsável pela boa evolução, visto que todos os pacientes apresentavam carcinomas bem diferenciados.

Em nosso estudo, fatores de risco como idade, sexo, tamanho do tumor e multifocalidade não apresentaram diferença significativa na comparação entre os grupos CP e CP + TH, o que vai de encontro com autores que observaram melhor prognóstico em casos nos quais havia associação com TH<sup>(16, 17)</sup>.

Com relação às neoplasias benignas associadas, em nosso estudo foi pequeno o número de adenomas associados à TH, não existindo diferença significativa na comparação entre os grupos, o que diferiu de outras pesquisas com relato de adenomas de células de Hurthle em glândulas com TH com frequência significativamente maior do que em glândulas livres do processo de Hashimoto<sup>(6)</sup> e TH com um ou mais adenomas foliculares associados em 25% dos pacientes<sup>(25)</sup>.

## Conclusão

De acordo com o protocolo utilizado em nosso estudo, ou seja, a comparação entre os grupos TH, CP e CP + TH, observamos que ocorreu associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto, sem diferença significativa quanto a idade, sexo e existência de neoplasia benigna concomitante, tanto nos casos isolados quanto nos associados. Também não foram detectadas diferenças entre os parâmetros maior diâmetro tumoral, multifocalidade e tipo de variante histológica do carcinoma papilífero, tanto isolado quanto associado. Observou-se maior frequência de cápsula nos casos de carcinomas papilíferos isolados do que nos casos associados.

## Referências

- ARIF, S.; BLANES, A.; DIAZ-CANO, S. J. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. (Commentary). *Histopathology*, v. 41, p. 357-62, 2002.
- BARNES, L. *et al.* WHO Classification of tumours-head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
- BURSTEIN, D. E. *et al.* Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Hum Pathol*, v. 35, n. 4, p. 465-73, 2004.
- CHESKY, V. E.; HELLWIG, C. A.; WELCH, J. W. Cancer of the thyroid associated with Hashimoto's disease: analysis of 48 cases. *Am Surg*, v. 28, p. 678-85, 1962.
- CIPOLLA, C. *et al.* Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*, v. 71, n. 10, p. 874-8, 2005.
- DAILEY, M. E.; LINDSAY, S.; SKAHEN, R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *Arch Surg*, v. 70, p. 291-7, 1955.
- EISENBERG, B. L.; HENSLEY, S. D. Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Clinical assessment and management. *Arch Surg*, v. 124, p. 1045-7, 1989.
- HIRABAYASHI, R. N.; LINDSAY, S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet*, v. 121, p. 243-52, 1965.
- ISENBERG, S. F. Thyroiditis and thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 119, n. 4, p. 403-5, 1998.
- KEBEBEW, E. *et al.* Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*, v. 25, p. 632-7, 2001.
- KHAN, A.; NOSÉ, V. Pathology of the thyroid gland. In: LLOYD, R. V.; *Endocrine pathology*. Differential diagnosis and molecular advances. New Jersey: Humana Press, 2004. p. 159-74.
- KIM, K. H. *et al.* Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Int*, v. 55, n. 9, p. 540-5, 2005.
- LIU, L. H.; BAKHOS, R.; WOJCIK, E. M. Concomitant papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Semin Diagn Pathol*, v. 18, n. 2, p. 99-103, 2001.
- LIVOLSI, V. A. *Surgical Pathology of the thyroid*. Philadelphia, PA: Saunders, 1990. v. 22.
- LIVOLSI, V. A. Hashimoto's thyroiditis: is the epithelium premalignant? *International Congress Series*, v. 1299, p. 281-8, 2007.
- LOH, K. C. *et al.* Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 2, p. 458-63, 1999.
- MATSUBAYASHI, S. *et al.* The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 80, n. 12, p. 3421-4, 1995.
- OKAYASU, I. *et al.* Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Cancer*, v. 76, p. 2312-8, 1995.
- OTT, R. A. *et al.* The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg*, v. 53, p. 442-5, 1987.
- OTT, R. A. *et al.* The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery*, v. 98, p. 1202-6, 1985.
- PINO, R. V. *et al.* The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. Our experience and literature review. *An Otorrinolaringol Ibero Am*, v. 31, n. 3, p. 223-30, 2004.
- REPPLINGER, D. *et al.* Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*, v. 150, n. 1, p. 49-52, 2007.

23. SCHÄFFLER, A. *et al.* Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest*, v. 28, n.10, p. 838-44, 1998.
24. SCHRODER, S. *et al.* The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, v. 54, p. 90-3, 1984.
25. SCLAFANI, A. P.; VALDES, M.; CHO, H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: Optimal management. *Laryngoscope*, v. 103, p. 845-9, 1993.
26. SEGAL, K. *et al.* Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg*, v. 70, p. 205-9, 1985.
27. SIEGEL, S.; CASTELLAN, N. J. *Nonparametric Statistics*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
28. SINGH, B. *et al.* Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery*, v. 126, n. 6, p. 1070-7, 1999.
29. UNGER, P. *et al.* Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol*, v. 34, n. 8, p. 764-9, 2003.
30. VIEIRA, S. *Introdução à bioestatística*. 3. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1998.
31. WIRTSCHAFTEN, A. *et al.* Expression of the RET/ PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*, v. 107, n. 1, p. 95-100, 1997.

---

**Endereço para correspondência**

Denise Cruz Camboim  
Av. Visconde de Jequitinhonha, 1.418/1801 – Boa Viagem  
CEP 51030-020 – Recife-PE  
Tels.: 55(81) 3461-1775/9946-9533  
e-mail: denisecamboim@yahoo.com.br