

The background of the cover is a microscopic image of thyroid tissue. It shows several papillary structures, which are characteristic of papillary thyroid carcinoma. The papillae are lined by a single layer of cuboidal epithelial cells with clear nuclei. The central areas of the papillae are filled with eosinophilic, granular material, likely colloid. The surrounding stroma is infiltrated by a dense population of small, dark-staining lymphocytes, which is indicative of Hashimoto's thyroiditis. The overall appearance is that of a thyroid gland affected by both a neoplastic process and an autoimmune condition.

DENISE CRUZ CAMBOIM

**CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREÓIDE
ASSOCIADO À TIREOIDITE DE HASHIMOTO:
FREQUÊNCIA E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS**

RECIFE
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM PATOLOGIA

CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREÓIDE ASSOCIADO
À TIREOIDITE DE HASHIMOTO: FREQUÊNCIA E
ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco na área de concentração de Anatomia Patológica como requisito para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima

RECIFE
2008

Camboim, Denise Cruz

Carcinoma papilífero da tireóide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos / Denise Cruz Camboim. – Recife : O Autor, 2008.

Xi,62 folhas : tab., fig., Graf. e quadro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Carcinoma Papilífero. 2. Tireoidite de Hashimoto. 3. Patologia cirúrgica. I.Título.

616-006.6
616.994

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2008-144



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

AUTOR: DENISE CRUZ CAMBOIM

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOPATOLOGIA

NOME DA DISSERTAÇÃO: “CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREÓIDE ASSOCIADO À TIREOIDITE DE HASHIMOTO: FREQUÊNCIA E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS”.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA

DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA.

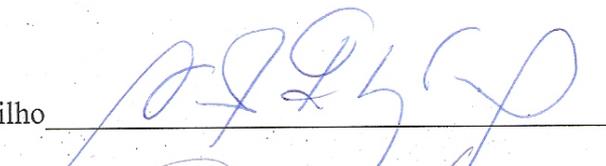
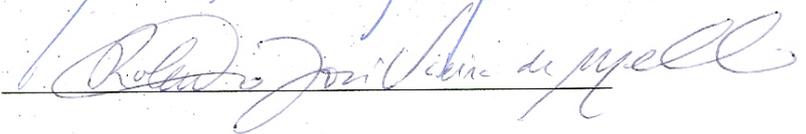
DATA: 17 DE DEZEMBRO DE 2008.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

Profa. Dra. Aurora Karla de Lacerda Vidal


UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Doutorado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Tadeu Pinheiro

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CHEFE**

Prof^a. Dr^a. Adriana Maria da Silva Telles

COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Hilton Justino da Silva

Ao meu marido, Natalício, e aos nossos filhos, Felipe, Taciana e Gisele, pelo amor, compreensão e apoio nessa jornada.

Aos meus pais, Waldemir e Iolanda, pelo incentivo e presença constante em todas as etapas de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima, minha orientadora, pela colaboração, estímulo e disposição em dedicar seu tempo na revisão do trabalho e na documentação fotográfica da dissertação .

À minha sócia e amiga Dr.^a. Vivina Figueirôa, pelos tantos diagnósticos que liberou para me ajudar na rotina do laboratório, pela compreensão em agüentar meu stress. Sem esse suporte certamente não teria conseguido. Sua ajuda foi inestimável, sua amizade não tem preço.

À Prof.^a Daisy Nunes de Oliveira Lima, por seu incentivo e opiniões, sempre pertinentes e entusiasmadas.

Aos colegas, Professores da disciplina de Processos Patológicos Gerais (UPE), pelo apoio recebido.

À Dr.^a. Paula Carvalho de Abreu e Lima por sua colaboração, traduzindo para o inglês o resumo desse trabalho.

A todos que contribuíram de modo direto ou indireto, para a realização dessa dissertação.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado da associação entre CP e TH	34
Tabela 2 - Comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes	35
Tabela 3 - Comparação dos grupos com relação ao gênero	36
Tabela 4 - Comparação dos grupos com relação a neoplasias benignas associadas	36
Tabela 5 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação ao diâmetro do tumor (cm)....	37
Tabela 6 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação ao tamanho do tumor (cm)....	38
Tabela 7 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à cápsula.....	38
Tabela 8 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à multifocalidade.....	39
Tabela 9 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à variante histológica	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Carcinoma folicular e papilífero	21
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Carcinoma papilífero	13
Figura 2 - Carcinoma papilífero, variante folicular	14
Figura 3 - Carcinoma papilífero	15
Figura 4 - Carcinoma papilífero	16
Figura 5 - Carcinoma papilífero, variante folicular	17
Figura 6 - Carcinoma papilífero metastático em linfonodo cervical	18
Figura 7 - Tireoidite de Hashimoto	27
Figura 8 - Carcinoma papilífero, variante folicular, não encapsulado em tireoidite de Hashimoto.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição de frequência segundo TH e CP	34
Gráfico 2 - Intervalo de confiança (IC) de 95% para as médias de idade por grupo	35
Gráfico 3 - Box-Plot comparativo do diâmetro do tumor por grupo.....	37
Gráfico 4 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação a cápsula.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ANOVA – Análise de variância

CP – Carcinoma papilífero da tireóide

CK - Citoqueratina

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TH – Tireoidite de Hashimoto

TNM – Sistema de Classificação de Estadio Clínico de Tumores

UICC – União Internacional Contra o Câncer

WHO – *World Health Organization*

RESUMO

Introdução: O carcinoma papilífero é o tipo mais comum de câncer da tireóide e a tireoidite de Hashimoto é a causa mais freqüente de hipotireoidismo, em áreas onde os níveis de iodo são adequados. Vários investigadores detectaram incidência aumentada de carcinoma papilífero da tireóide em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Na rotina de diagnósticos histopatológicos, há uma aparente associação entre as duas doenças. **Objetivo:** Determinar a relação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireóide, avaliando os aspectos histomorfológicos, quando concomitantes ou apresentando-se de forma isolada. **Método:** Foi realizado estudo retrospectivo a partir dos dados do arquivo do Serviço de Patologia do Hospital Barão de Lucena, SUS (Recife-PE), incluindo 95 casos, dentre 472 cirurgias de tireóide, realizadas no período de Janeiro de 1995 a Janeiro de 2005. **Resultados:** Houve 35 casos (7,4%) de tireoidite de Hashimoto, 48 casos (10,2%) de carcinoma papilífero e 12 casos (2,5%) de associação significativa ($p < 0,05$) dessas doenças, representando 20% dos casos de carcinoma papilífero. Não houve diferenças significantes quanto a: idade, gênero, existência de neoplasia benigna concomitante, maior diâmetro tumoral, multifocalidade e variante histológica do carcinoma papilífero, quer ocorrendo isoladamente, quer associado à tireoidite de Hashimoto. Houve associação significativa com relação à maior freqüência de cápsula nos carcinomas papilíferos isolados, quando comparados ao grupo de carcinomas papilíferos associados à tireoidite de Hashimoto. **Conclusão:** A presença de tireoidite de Hashimoto deve alertar para o risco de desenvolvimento de carcinoma papilífero de tireóide, já que essas doenças estiveram significativamente associadas.

Palavras-chave: Carcinoma Papilífero. Tireoidite de Hashimoto. Patologia cirúrgica/descrição.

ABSTRACT

Introduction: Papillary carcinoma is the most common type of thyroid cancer; Hashimoto's thyroiditis is the most frequent cause of goitrous hypothyroidism in areas that have sufficient diet iodine. Many investigators have detected an increased incidence of papillary thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis. In the diagnostic histopathology routine, there is an apparent association between these two diseases. **Objective:** To determine the association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma, evaluating the histopathological aspects, when isolated or concomitantly present. **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%) in which these two diseases were concomitantly present ($p < 0,05$); the latter corresponded to 20% of the papillary carcinoma cases. No significant differences were found in relation to age, gender, presence of concomitant benign neoplasia, largest tumoral diameter, multifocality or histologic variant of papillary carcinoma, between cases of isolated papillary carcinoma or carcinoma associated with Hashimoto's thyroiditis. There was a significant association between the presence of a tumor capsule and isolated papillary carcinomas, when compared with papillary carcinomas with concomitant Hashimoto's thyroiditis. **Conclusion:** The presence of Hashimoto's thyroiditis should alert for the risk to develop papillary thyroid carcinoma, since these diseases were significantly associated.

Key words: Papillary carcinoma. Hashimoto's thyroiditis. Surgical pathology/description.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE QUADROS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE GRÁFICOS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XII
RESUMO	IX
ABSTRACT	XIV
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Carcinoma Papilífero (CP).....	12
1.1.1 Definição	12
1.1.2 Aspectos gerais	12
1.1.3 Aspectos macroscópicos e microscópicos.....	12
1.1.4 Disseminação.....	17
1.1.5 Prognóstico	19
1.1.6 Estadiamento patológico pTNM.....	19
1.1.7 Variantes.....	21
1.2 Tireoidite de Hashimoto (TH)	22
1.2.1 Aspectos gerais	22
1.2.2 Patogênese	23
1.2.3 Fatores predisponentes	24
1.2.4 Apresentação clínica.....	25
1.2.5 Exames complementares	26
1.2.6 Aspectos histopatológicos	27
1.2.7 Tratamento.....	29
2 JUSTIFICATIVA	30
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos	31
4 MÉTODOS.....	32
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	50
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9 APÊNDICE	58
Apêndice A – Protocolo de levantamento de dados	59
10 ANEXO	61
Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa.....	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma Papilífero (CP)

1.1.1 Definição

O carcinoma papilífero da tireóide é uma neoplasia epitelial maligna caracterizada pela proliferação de células que podem ou não apresentar estruturas papilares, mas que têm em comum uma série de aspectos nucleares distintos.

1.1.2 Aspectos gerais

É o tipo mais comum de câncer da tireóide. É mais freqüente em mulheres e a média de idade, por ocasião do diagnóstico, varia entre 31 e 49 anos (CARCANGIU *et al.*, 1985). Constitui 90% ou mais de todos os casos de carcinoma da tireóide na infância.

1.1.3 Aspectos macroscópicos e microscópicos

Macroscopicamente, o típico carcinoma papilífero se apresenta como neoplasia invasiva de margens mal definidas, consistência firme, superfície de corte granular e, usualmente, brancacenta. O tamanho é extremamente variável, em média entre 2 cm e 3 cm de diâmetro (HAY, 1990).

Os dois aspectos morfológicos que melhor caracterizam o típico carcinoma papilífero são as papilas e as alterações nucleares. As papilas são formadas por um eixo fibrovascular central revestido por células epiteliais neoplásicas (Figura 1). Aquelas melhor desenvolvidas são longas com um padrão arboriforme complexo. Algumas são estreitas e delgadas, enquanto outras são curtas e grossas. Em sua forma mais característica, o carcinoma

papilífero exibe predominância de estruturas papilares em todo o tumor. No entanto é raro que seja composto exclusivamente por papilas. Na maioria dos casos, as papilas são entremeadas por folículos neoplásicos que têm as mesmas características nucleares. A proporção de papilas e folículos varia muito de caso para caso. Quando há predominância de folículos em relação às papilas, sendo o tumor composto exclusivamente ou quase exclusivamente por folículos (Figura 2), deve ser classificado como variante folicular (ROSAI *et al.*, 1983).

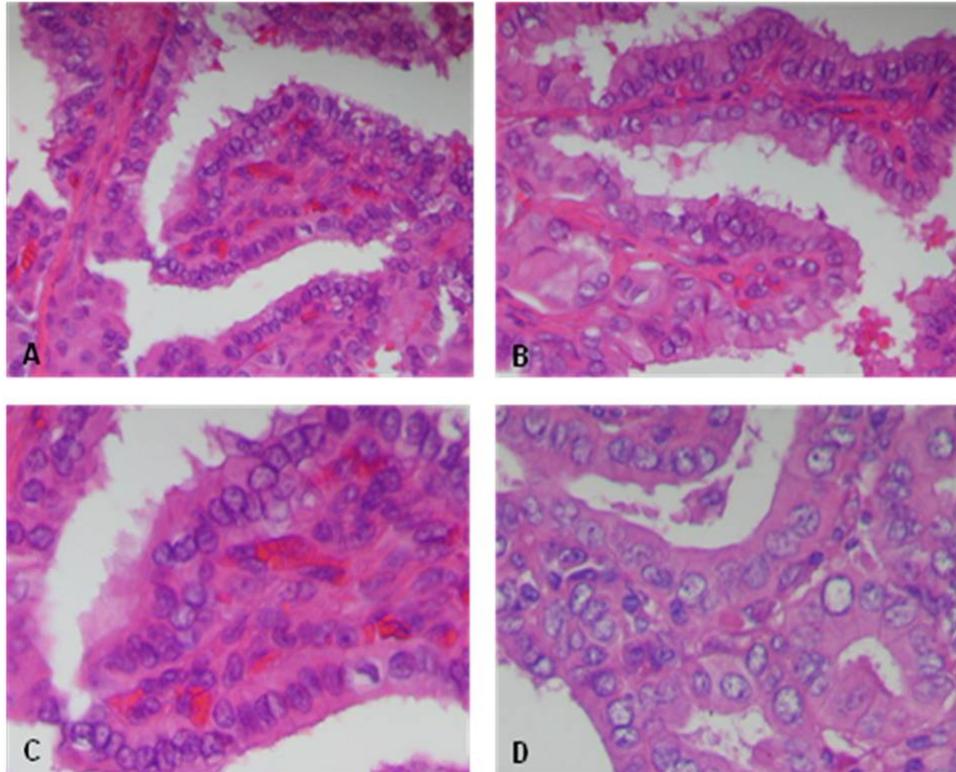


Figura 1 - Carcinoma papilífero

Legenda: A e B: Notar eixo fibrovascular revestido por células epiteliais neoplásicas (HE-100X); C e D: Observar as células epiteliais neoplásicas com núcleos superpostos e aparência “vazia” (HE-400x).

FONTE: Fotos da Autora

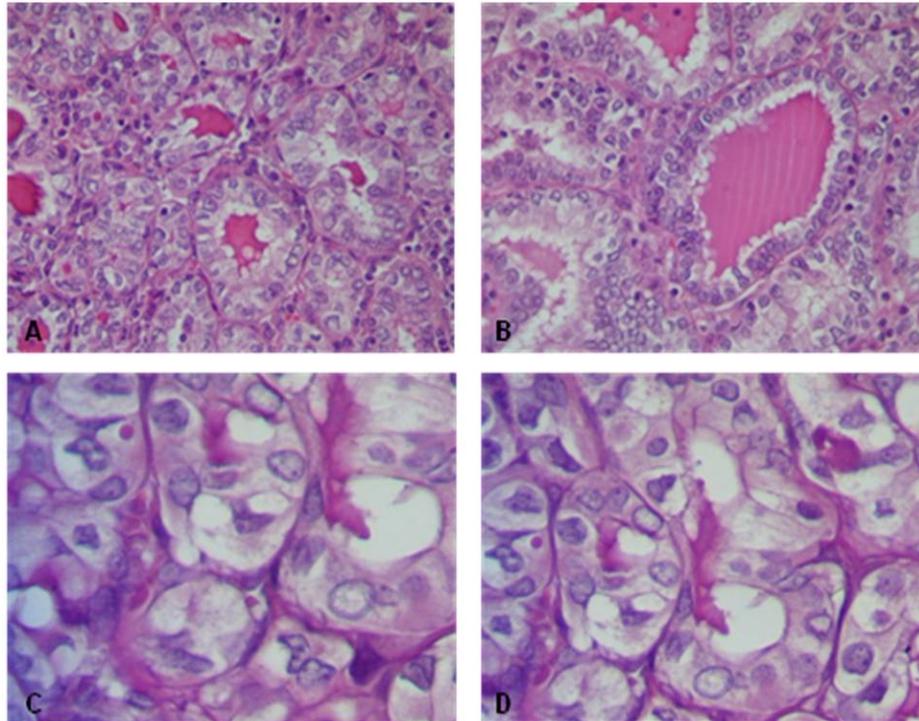


Figura 2 - Carcinoma papilífero, variante folicular

Legenda: A e B: Notar predomínio de folículos (HE-100x); C e D: Núcleos de aparência “vazia” (HE-400x)

FONTE: Fotos da Autora

Estruturas papilares benignas podem simular as papilas do carcinoma papilífero da tireóide. Podem ser vistas na hiperplasia nodular (bócio adenomatoso) ou no adenoma folicular, e sua presença não indica, necessariamente, que houve desenvolvimento de carcinoma papilífero nestas lesões (LIVOLSI, 1990; ROSAI *et al.*, 1992).

Acredita-se que representam a expressão morfológica de um processo hiperplásico e são distinguidas das papilas do carcinoma papilífero pelo fato de que tendem a apontar para o centro de um folículo cisticamente dilatado (isto é, tem uma qualidade centrípeta) e são revestidas por uma camada única de células colunares. O citoplasma tem uma coloração pálida, anfófila ou basofílica. O núcleo tem localização basal, é redondo com contorno regular e normo ou hiper cromático. O colóide localizado no lúmen, cisticamente dilatado, no qual as papilas estão flutuando, tem coloração pálida e freqüentemente há vacúolos de reabsorção entre esse colóide e o lado luminal das formações papilares.

O núcleo das células dos carcinomas papilíferos usualmente tem uma aparência distinta, com significado diagnóstico comparável ao das papilas. São redondos ou levemente ovais, com contorno irregular. Essas irregularidades podem se manifestar sob a forma de pseudo-inclusões ou pregas. As primeiras surgem de invaginações citoplasmáticas

profundas e resulta em uma estrutura intranuclear redonda, acidófila, bem delimitada, levemente excêntrica, com uma borda em forma de crescente resultante da compressão da cromatina em um lado. As pregas nucleares são mais comuns nos núcleos ovais e são paralelas ao seu maior eixo (Figura 3).

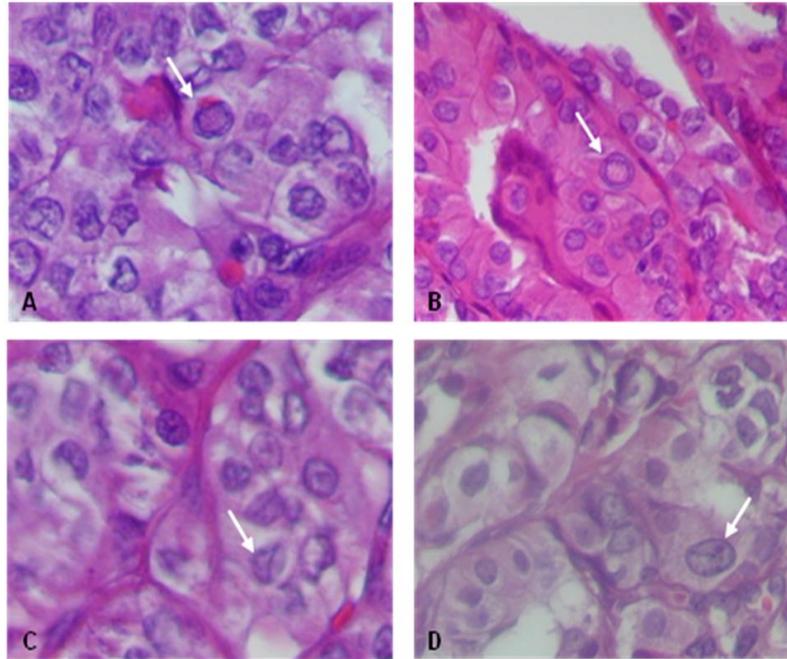


Figura 3 - Carcinoma papilífero

Legenda: A e B: Núcleos redondos ou ovais de cromatina irregular com pseudo-inclusões nucleares, sob forma de estruturas redondas, acidófilas, bem delimitadas (HE-400x); C e D: Pregas nucleares paralelas ao maior eixo (HE-400x)

FONTE: Fotos da Autora

Pode ocorrer a simulação de pseudo-inclusões nucleares por formações intranucleares semelhantes a bolhas, as quais podem ser vistas em qualquer tipo de célula. Representa, provavelmente, um tipo de artefato e tende a estar presente na maioria das células no campo que está sendo examinado, ser múltiplo dentro de um núcleo individual, ter um tamanho e forma relativamente uniforme, além de ser incolor, ao invés de ter a coloração levemente acidofílica, semelhante ao citoplasma adjacente, que é típica da pseudo-inclusão relacionada ao carcinoma papilífero.

Outro aspecto peculiar e constante é representado pela aparência vazia do núcleo, que parece quase totalmente destituído de cromatina. Essa aparência óptica clara deu origem à designação de núcleo em vidro fosco ou de olho da órfã Annie. Os núcleos com essas alterações estão frequentemente sobrepostos, resultando na aparência descrita como “cesta de ovos” (GRAY *et al.*, 1969) (Figura 4).

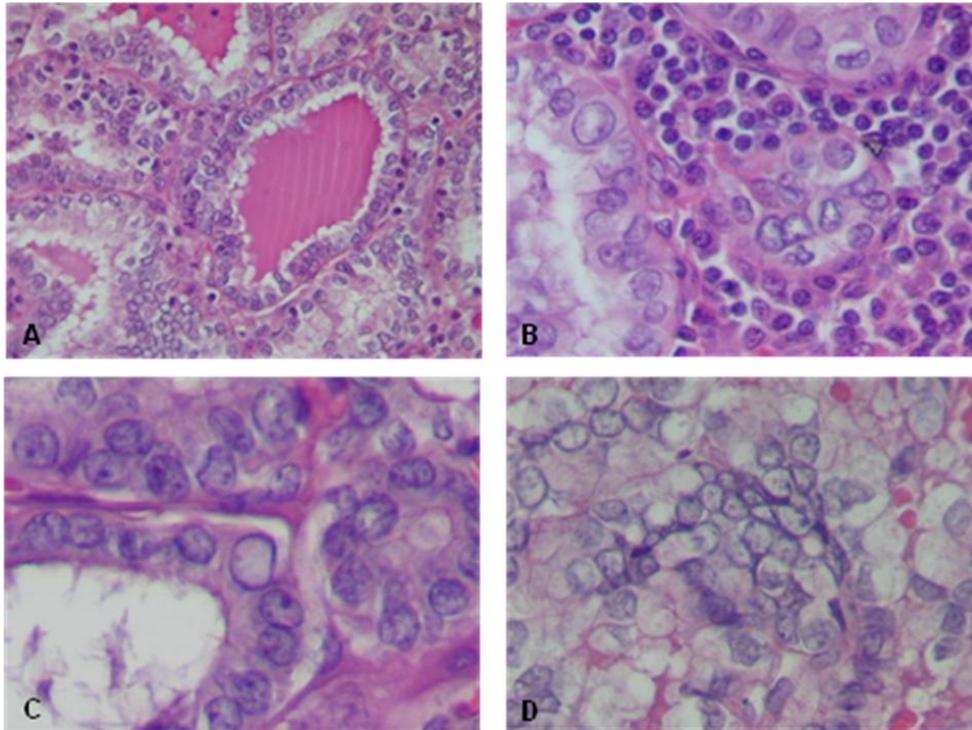


Figura 4 - Carcinoma papilífero

Legenda: A e B: Notar aspecto “vazio” ou em “vidro fosco” do núcleo, com cromatina rarefeita na parte central (HE-100x, 400x, 400x); C e D: Sobreposição dos núcleos com aparência em “cesta de ovos” (HE-400x)

FONTE: Fotos da Autora

As figuras de mitose são raras ou ausentes, o que se correlaciona com sua baixa atividade proliferativa.

Em contraste com as qualidades altamente características do núcleo, o citoplasma não apresenta particularidades. Na maioria das vezes é modesto em quantidade, leve a moderadamente eosinofílico ou anfofílico, e cuboidal.

Outro aspecto morfológico classicamente associado com o carcinoma papilífero é a presença de estruturas com calcificação concêntrica, denominadas “corpos psamoma” (Figura 5). São encontrados em cerca de 50% dos casos. Sua localização mais freqüente é próxima a extremidade das papilas. Embora não sejam inteiramente específicos de carcinoma papilífero, são tão raros em lesões tireoidianas benignas que seu achado deve imediatamente sugerir a presença de tal neoplasia na vizinhança (KLINCK *et al.*, 1959).

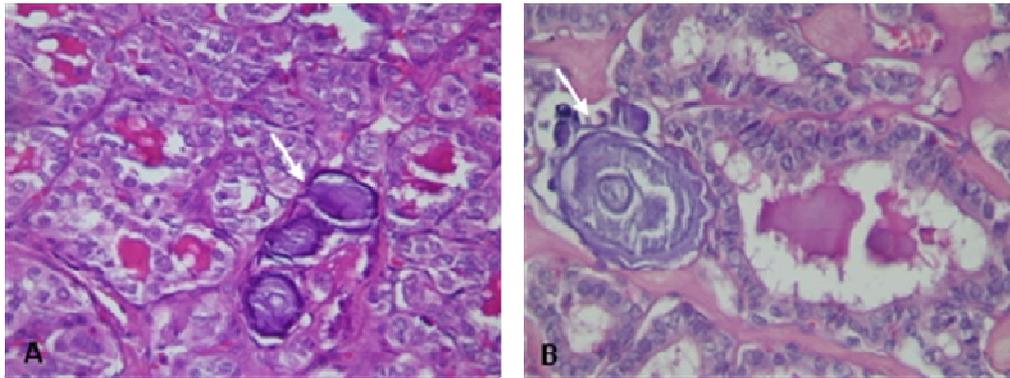


Figura 5 - Carcinoma papilífero, variante folicular

Legenda: A e B: Calcificações concêntricas, “corpos de psamoma” (HE-100x)

FONTE: Fotos da Autora

A presença de um abundante estroma fibroso é outro aspecto comum dos carcinomas papilíferos (LIVOLSI, 1992). Na maioria das vezes, ocorre sob a forma de largas faixas hialinas que atravessam o tumor dividindo-o incompletamente em lóbulos irregulares. Algumas dessas reações estromais têm aparência desmoplásica. Em outros casos, adquire aspecto nodular *fasciitis-like* ou *fibromatosis-like* e pode ser tão abundante a ponto de obscurecer o componente neoplásico (CHAN *et al.*, 1991).

Alterações císticas secundárias são comuns. Quanto mais papilar o tumor, mais provável que tais alterações estejam presentes.

1.1.4 Disseminação

Invasão de vasos sanguíneos não é comum, nem importante para o diagnóstico como o é para o carcinoma folicular. A invasão dos vasos linfáticos é um fenômeno muito mais comum, mas nem sempre fácil de detectar.

Outro aspecto de interesse é a tendência para o envolvimento multicêntrico da glândula. Existem controvérsias se este fenômeno é resultado de disseminação linfática intratireoidiana ou de verdadeira transformação multicêntrica do epitélio folicular.

A extensão para tecidos moles do pescoço pode ocorrer ao longo dos planos fasciais, espaços perineurais e dentro do músculo esquelético. Em estágios avançados, a extensão para laringe, traquéia, esôfago ou pele podem ser encontradas (TSUMORI *et al.*, 1985).

Há grande propensão para metástase de linfonodos cervicais (Figura 6), usualmente no mesmo lado do tumor (CARCANGIU *et al.*, 1985). Disseminação para linfonodos mediastinais é usualmente secundária ao comprometimento cervical extenso.

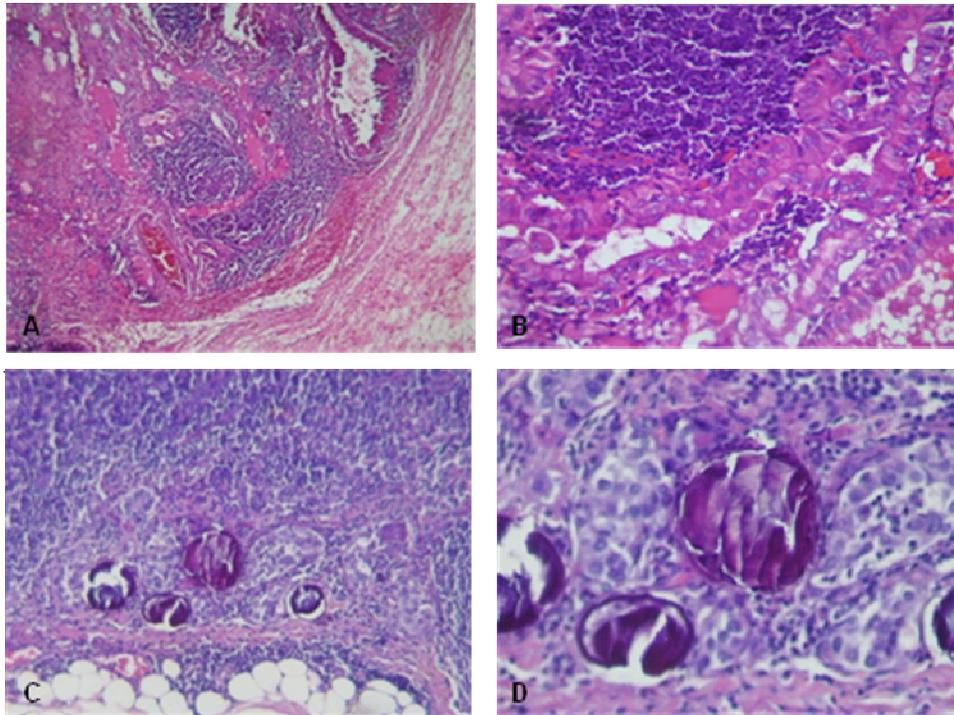


Figura 6 - Carcinoma papilífero metastático em linfonodo cervical

Legenda: A: (HE-25x); B: (HE-100x); Em C e D o foco metastático associa-se a “corpos de psamoma” (HE-100x e 400x)

FONTE: Fotos da Autora

As metástases linfonodais tendem a sofrer degeneração cística e/ou crescer com um padrão papilífero óbvio, mesmo quando esses aspectos não são bem desenvolvidos no tumor primário. Metástases hematogênicas também podem ocorrer, embora menos comumente do que a maioria dos outros tumores malignos da tireóide. O pulmão é o sítio mais comum, podendo constituir micronódulos, macronódulos ou ter uma infiltração difusa (HOIE *et al.*, 1988). Outros sítios incluem sistema esquelético, fígado e sistema nervoso central.

1.1.5 Prognóstico

Quanto ao prognóstico, a probabilidade geral de sobrevida de longo termo é excelente, com uma taxa de sobrevivência em 10 anos de mais de 95% (MAITRA; ABBAS, 2005). Alguns fatores estão associados com um pior prognóstico, tais como: idade (em geral nenhuma morte foi registrada em pacientes com menos de 40 anos), sexo (na maioria das séries as mulheres se comportam melhor), tamanho do tumor (a probabilidade de recorrência aumenta quando o tumor excede 5 cm e o prognóstico é melhor em tumores medindo 1,5 cm ou menos), multicentricidade (está associada com maior probabilidade de metástase linfonodal e pulmonar e diminuição da taxa de sobrevida livre de doença), invasão de vasos sanguíneos (tem pouco impacto sobre o prognóstico), extensão extra-tireoidiana (constitui um dos piores sinais prognósticos, com um aumento de mais de seis vezes no número de mortes), metástases à distância e progressão para um padrão mal diferenciado ou indiferenciado (CARCANGIU *et al.*, 1985).

1.1.6 Estadiamento patológico pTNM

O estadiamento dos tumores da tireóide, de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a União Internacional Contra o Câncer (UICC), depende primariamente do tipo histológico. Assim sendo, existe um estadiamento específico do TNM para os carcinomas papilíferos e foliculares, estratificados por idade e um estadiamento específico do TNM para os carcinomas medulares e indiferenciados, não estratificados por idade, uma vez que a idade não é fator prognóstico importante para esses dois tipos de carcinomas tireoidianos. Os carcinomas indiferenciados são sempre estadiado IV.

Todas as categorias devem ser subdivididas em tumor único ou tumor multifocal. Nos casos de tumores multifocais, deve-se usar o tumor com a maior dimensão para classificação.

Os critérios de estadiamento patológico pTNM do carcinoma papilífero de tireóide são:

- pT - Tumor primário;
- pTX - Tumor primário não pode ser avaliado;
- pT0 - Não há evidências de tumor primário;
- pT1 - Tumor até 2 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide;
- pT2 - Tumor >2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide;
- pT3 - Tumor >4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide ou qualquer tumor com mínima extensão extra-tireoideana (extensão para o músculo esterno-tireoideano ou para tecidos moles peritireoideanos);
- pT4a - Tumor de qualquer dimensão estendendo-se além da cápsula tireoideana invadindo subcutâneo, tecidos moles, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente;
- pT4b - Tumor invadindo fáscia pré-vertebral ou envolvendo artéria carótida ou vasos mediastinais;
- pN - Linfonodos regionais;
- pNX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados;
- pN0 - Ausência de metástases em linfonodos regionais;
- pN1a - Metástase para linfonodos do nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeo);
- pN1b - Metástase em linfonodos unilaterais, bilaterais ou contralaterais, ou em mediastino superior;
- pM - Metástases a distância;
- pMX - Metástases a distância não podem ser avaliadas;
- pM0 - Ausência de metástases a distância;
- pM1 - Metástases a distância.

De acordo com esses critérios, os carcinomas de tireóide são classificados nos estádios constantes do Quadro 1.

<i>Estádios</i>	Idade (anos)					
	<i>Abaixo de 45 anos</i>			<i>45 anos ou mais</i>		
Estádio I	Qualquer T	Qualquer N	M0	T1	N0	M0
Estádio II	Qualquer T	Qualquer N	M1	T2	N0	M0
Estádio III				T3	N0	M0
Estádio IVA				T1, T2, T3	N1a	M0
				T1, T2, T3	N1b	M0
Estádio IVB				T4a	N0, N1	M0
				T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC				Qualquer T	Qualquer N	M1

Quadro 1 - Carcinoma folicular e papilífero

1.1.7 Variantes

As variantes do carcinoma papilífero incluem: o microcarcinoma papilífero e as variantes encapsulada, folicular, sólida/trabecular, difusa esclerosante e a de células colunares e altas (ROSAI *et al.*, 1992).

O microcarcinoma papilífero é uma variante definida como um carcinoma papilífero medindo 1,0 cm ou menos, de diâmetro. Microscopicamente, a lesão típica tem uma configuração irregular, semelhante a cicatriz, com os elementos neoplásicos predominando na periferia da área fibrótica. Alguns apresentam pouca ou nenhuma fibrose, enquanto outros são totalmente circundados por espessa cápsula fibrosa, eventualmente com calcificação focal.

Na variante encapsulada, o tumor é completamente circundado por uma cápsula fibrosa, que pode estar intacta ou focalmente infiltrada por tumor. Compreende cerca de 10% de todos os casos de carcinoma papilífero. Tem excelente prognóstico. Metástases para linfonodos regionais podem estar presentes, mas metástases hematogênicas são raras, e a taxa de sobrevivência é próxima de 100% (EVANS, 1987).

A variante folicular é um padrão de crescimento do carcinoma papilífero constituído, exclusivamente ou quase exclusivamente, por folículos (ROSAI *et al.*, 1983). Apresenta, além das alterações nucleares análogas ao do padrão convencional, também outros aspectos em comum, tais como: cápsula usualmente ausente ou incompleta, septos fibrosos são comuns e corpos psamoma podem ser encontrados no estroma interfolicular.

O termo variante sólida/trabecular deve ser usado quando todo ou quase todo o tumor, que não pertence a nenhuma das outras variantes, tem aparência sólida e / ou trabecular. É uma variante rara (ROSAI *et al.*, 1992).

A variante esclerosante difusa é caracterizada pelos seguintes aspectos: envolvimento difuso de um ou (mais comumente) ambos os lobos, numerosas formações papilares pequenas localizadas dentro de espaços fendiformes intratireoidianos (que provavelmente representam vasos linfáticos), metaplasia escamosa extensa, numerosos corpos psamoma, infiltrado linfocítico marcante, e fibrose proeminente (VICKERY *et al.*, 1985). Comparada ao padrão convencional, esta variante apresenta maior incidência de envolvimento de linfonodos cervicais, maior incidência de metástases pulmonares e menor probabilidade de sobrevida livre de doença, embora a taxa de mortalidade seja baixa.

A variante de células altas tende a ocorrer em pacientes mais velhas e tem diâmetro usualmente maior que cinco cm. A extensão extra-tireoidiana é freqüente e há maior incidência de invasão vascular (HAWK *et al.*, 1976). As papilas são bem formadas e revestidas por células que são duas vezes tão altas quanto largas, com citoplasma abundante eosinofílico, núcleo normo ou hipercromático, com atividade mitótica evidente. O comportamento dessa variante é mais agressivo do que o padrão convencional.

1.2 Tireoidite de Hashimoto (TH)

1.2.1 Aspectos gerais

Em 1912, Hashimoto descreveu o aspecto histopatológico da tireóide de quatro mulheres nas quais a glândula estava aumentada e parecia haver se transformado em tecido linfóide. Mais de 40 anos depois, em 1956, Roitt *et al.* descobriram anticorpos anti-tireoglobulina no soro de pacientes com tireoidite de Hashimoto, sendo esta doença reconhecida como uma forma de tireoidite crônica auto-imune.

É a forma de tireoidite e a doença auto-imune órgão-específico mais freqüente, que afeta um setor importante da população, constituindo atualmente em escala mundial um significativo problema de saúde pública. Efetivamente, nas áreas geográficas não deficientes em iodo, a doença tireoidiana auto-imune é a causa mais freqüente de enfermidade da tireóide. A lenta progressão do processo destrutivo do epitélio da tireóide é também causa de hipotireoidismo primário, que tem sua maior relevância na população idosa (MARSIGLIA, 2007).

Alguns investigadores (COSTA *et al.*, 1989) consideram a tireoidite auto-imune um diagnóstico histológico que pode ser subdividido em tireoidite linfocítica, se apenas infiltração linfocitária está presente, e tireoidite de Hashimoto, se atrofia, alteração eosinofílica nas células foliculares e fibrose também são vistas.

A tireoidite crônica auto-imune tem duas formas clínicas: uma forma com bócio, frequentemente referida como doença de Hashimoto, e uma forma atrófica denominada tireoidite atrófica. Ambas são caracterizadas pela presença de auto-anticorpos tireoidianos no soro e por graus variáveis de disfunção da tireóide, diferem apenas na presença ou ausência de bócio (DAYAN *et al.*, 1996).

A doença de Hashimoto se estende ao longo da vida, iniciando-se com bócio na juventude e culminando no idoso com atrofia tireoidiana e hipotireoidismo. A forma subclínica de tireoidite crônica auto-imune, comum no idoso, compreende 90% dos casos. O diagnóstico se sustenta no quadro clínico e na positividade dos anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina. (MARSIGLIA, 2007).

1.2.2 Patogênese

Acredita-se que o processo auto-imune comece com ativação de linfócitos T CD4 (auxiliares) específicos para antígenos tireoidianos (WEETMAN *et al.*, 1994). Há duas hipóteses, uma é que a infecção por vírus ou bactéria que contém uma proteína similar a uma proteína da tireóide pode resultar em ativação de células T específicas da tireóide (este conceito é referido como mimetismo molecular). A outra hipótese é que as células do epitélio folicular apresentem suas próprias proteínas intracelulares às células T auxiliares. Isto se baseia no achado de que células tireoidianas em pacientes com tireoidite auto-imune, mas não células normais da tireóide, expressam proteínas classe II, do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ (HANAFUSA *et al.*, 1983), moléculas que são requeridas para apresentação do antígeno às células T CD4+.

A interferona gama, uma citocina produto de células T ativadas, pode induzir a expressão de moléculas classe II do MHC pelas células tireoidianas (TODD *et al.*, 1985) conseqüentemente levando à re-estimulação das células T pelas células da tireóide e perpetuação do processo auto-imune. Uma vez ativadas, as células T CD4, auto-reativas,

podem estimular o recrutamento de células B auto-reativas e secreção de anticorpos contra tireóide.

Os três principais alvos antigênicos são: tireoglobulina, antígeno microssomal (peroxidase tireoidiana) e receptor da tireotropina. As células T CD4+ ativadas recrutam células T citotóxicas (CD8) bem como células B, para o interior da tireóide (Del PRETE *et al.*, 1986). A morte direta das células tireoidianas por células CD8 parece ser o principal mecanismo responsável pelo hipotireoidismo, entretanto, os auto-anticorpos também têm um papel patogênico.

1.2.3 Fatores predisponentes

Estudos epidemiológicos (BARBESINO *et al.*, 2000) demonstraram um componente genético importante na tireoidite de Hashimoto, porém, tal como ocorre na maioria das doenças auto-imunes, apresenta um padrão de herança não-mendeliano que provavelmente é influenciado por variações sutis nas funções dos genes. A taxa de concordância em gêmeos monozigóticos é de 30% a 60 %, e até 50 % dos parentes assintomáticos em primeiro grau de pacientes com tireoidite de Hashimoto apresentam anticorpos anti-tireoidianos circulantes.

Várias anormalidades cromossômicas foram associadas à auto-imunidade da tireóide. Por exemplo, adultos com a síndrome de Turner apresentam uma grande incidência de anticorpos anti-tireoidianos circulantes, e um percentual em torno de 20% desenvolve hipotireoidismo subclínico ou clínico que não pode ser diferenciado da tireoidite de Hashimoto. Da mesma forma, adultos com a trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down) também apresentam um risco elevado de desenvolver tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo. Existem relatos de que polimorfismos no *locus* HLA, especificamente nos alelos HLA-DR3 e HLA-DR5, estão ligados à tireoidite de Hashimoto, mas a associação é fraca. Finalmente, análises de ligação do genoma de famílias com tireoidite de Hashimoto têm fornecido evidências da existência de vários *loci* de suscetibilidade, como nos cromossomos 6p e 12q, que podem conter genes que predisõem ao desenvolvimento dessa desordem (TOMER *et al.*, 2003).

Entre os fatores exógenos, observa-se correlação com a ingestão de iodo, com maior prevalência em países com a maior ingestão de iodo, tais como Estados Unidos e Japão.

A suplementação de iodo em áreas onde ele é deficiente, aumenta a prevalência de infiltração linfocítica da tireóide em três vezes (HARACH *et al.*, 1985), e a prevalência de testes sorológicos para anticorpos tireoidianos em tais áreas eleva-se acima de 40 % em 0,5 a 5 anos (BOUKIS *et al.*, 1983)

1.2.4 Apresentação clínica

Na doença de Hashimoto clássica, a tireóide é difusamente aumentada de volume, com um tamanho duas a quatro vezes maiores que o normal; o peso varia de 25 a 250 gramas, mas freqüentemente ficam entre 40 e 100 gramas. Tipicamente, o alargamento é simétrico; o lobo piramidal pode ser proeminente, e embora a glândula possa ser aderente aos tecidos circundantes, as adesões são facilmente dissecadas e a cápsula da tireóide é fina.

A glândula tem consistência firme, mas não é dura. A superfície de corte exhibe lobulação acentuada, os lóbulos individuais são salientes e delimitados por maior quantidade de tecido fibroso interlobular. A coloração normal castanho-avermelhada da tireóide é substituída por uma aparência pardo-amarelada, que é atribuída ao abundante tecido linfóide (LIVOLSI *et al.*, 1990). A compressão da traquéia, esôfago ou do nervo laríngeo recorrente é muito rara. Tais alterações ou crescimento rápido podem ocorrer particularmente na variante fibrosa, mas esses achados devem levantar a suspeita de linfoma ou carcinoma. O bócio pode ser assimétrico e, em um paciente eutireoideo, pode ser confundido com nódulo solitário ou bócio multinodular. Por definição, pacientes com tireoidite auto-imune atrófica não têm bócio (DAYAN *et al.*, 1996).

A tireoidite crônica auto-imune apresenta quatro estádios clínicos relacionados com a evolução ou história natural da doença: estágio precoce ou tireoidite auto-imune subclínica, caracterizada por positividade dos anticorpos anti-tireoidianos, bócio pequeno ou ausente, suave ou firme e função tireoidiana normal; estágio moderado ou tireoidite crônica auto-imune, com anticorpos anti-tireoidianos positivos, bócio pequeno ou moderado, firme e eutireoidismo, hipotireoidismo ou tireotoxicose destrutiva; estágio avançado ou tireoidite de Hashimoto clássica, com anticorpos anti-tireoidianos positivos, bócio grande e firme, eutireoidismo, hipotireoidismo ou tireotoxicose destrutiva; e estágio final ou tireoidite atrófica, com anticorpos anti-tireoidianos positivos, glândula impalpável e hipotireoidismo.

A lenta progressão explica a maior frequência de hipotireoidismo permanente nos pacientes com mais idade. A doença de Hashimoto se estende ao longo da vida, iniciando-se com bócio na juventude e culminando na senilidade com atrofia tireoidiana e hipotireoidismo (forma atrófica da tireoidite crônica auto-imune). A forma subclínica, comum no idoso, compreende 90% dos casos. O diagnóstico se baseia no quadro clínico e na positividade dos anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina (MARSIGLIA, 2007).

Um bócio indolor, firme, simétrico é freqüentemente o achado inicial na tireoidite de Hashimoto (PEARCE *et al.*, 2003).

Quando a tireoidite crônica auto-imune é suspeitada clinicamente, um teste para anticorpos tireoidianos e a medida da concentração sérica de tireotropina são geralmente suficientes para confirmar o diagnóstico (DAYAN *et al.*, 1996). A marca registrada da tireoidite crônica auto-imune é a presença de anticorpos tireóide-específicos no soro. Anticorpos anti-tireoglobulina foram reportados em cerca de 60% dos pacientes com bócio difuso, hipotireoidismo, ou ambos, e anticorpos antimicrosomal em 95% (AMINO *et al.*, 1976). Os títulos tendem a ser maiores em pacientes com a forma atrófica de tireoidite auto-imune do que naqueles da forma com bócio.

1.2.5 Exames complementares

Exames de imagem da tireóide são desnecessários em pacientes suspeitos de ter tireoidite auto-imune acompanhada de bócio. Às vezes, entretanto, o diagnóstico não é suscitado e exames de imagem são realizados como parte da investigação de um bócio. O *scan* com radionuclídeo pode ser muito desorientador em tais casos, pois o padrão de captação pode mimetizar aquele da doença de Graves, do bócio multinodular ou mesmo um nódulo hiper ou hipofuncionante (RAMTOOLA *et al.*, 1988). A captação do radionuclídeo é caracteristicamente normal ou elevada em pacientes com bócio associado à tireoidite auto-imune. A ultra-sonografia mostra uma tireóide aumentada de volume, com padrão hipoecogênico difuso em 18% a 77% dos pacientes, mas os achados não são específicos.

O clínico não deve se deixar enganar pela presença de auto-anticorpos tireoidianos em paciente que tem nódulo suspeito ou bócio de crescimento rápido, sendo necessária uma biópsia aspirativa por agulha fina ou por agulha grossa para esclarecimento diagnóstico (DAYAN *et al.*, 1996).

1.2.6 Aspectos histopatológicos

As características histológicas da tireoidite de Hashimoto incluem atrofia dos folículos tireoidianos com metaplasia oncocítica (células de Hürthle) do epitélio folicular e abundante infiltrado linfoplasmocitário com folículos linfóides incluindo centros germinativos (Figura 7). Além disso, há graus variáveis de fibrose e podem ser encontrados focos de metaplasia escamosa nos folículos atróficos. O grau de metaplasia oncocítica pode variar de envolvimento focal a substituição difusa do epitélio folicular (KHAN; NOSÉ, 2004).

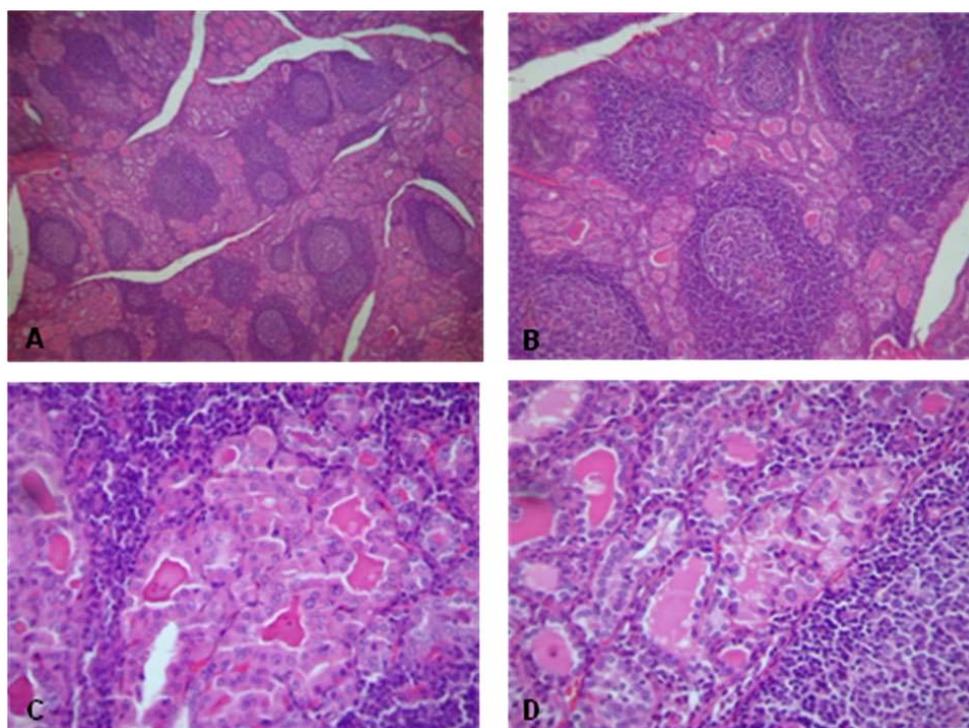


Figura 7 - Tireoidite de Hashimoto

Legenda: A e B: notar abundante infiltrado linfoplasmocitário do estroma com formação de folículos linfáticos com centros germinativos proeminentes. (HE-25x e 45x); C e D: Metaplasia oncocítica (de células de Hürthle) do epitélio folicular (HE-100x)

FONTE: Fotos da Autora

Além da forma clássica, foram descritas variantes, entre as quais: a variante fibrosa, a atrofia fibrosa e a variante juvenil. A variante fibrosa é vista usualmente em pacientes mais velhos, que apresentam bócio volumoso e hipotireoidismo. Ao exame microscópico, observa-se extensa destruição do parênquima com fibrose difusa. Essa fibrose não ultrapassa a cápsula da tireóide, como ocorre na tireoidite de Riedel. A variante com atrofia fibrosa, também referida como mixedema idiopático é caracterizada por uma glândula fibrótica, muito pequena, freqüentemente pesando 2 a 5 g.

Há destruição difusa do parênquima com substituição por estroma fibroso. É semelhante à variante fibrosa, sendo a única diferença o fato de a glândula ser muito menor. A variante juvenil é vista em pacientes mais jovens e está frequentemente associada com hipertireoidismo, que pode, posteriormente, progredir para hipotireoidismo. A atrofia folicular e metaplasia oncocítica são focais e podem ocorrer alterações epiteliais hiperplásicas (KHAN; NOSÉ, 2004).

Na tireoidite de Hashimoto, o núcleo das células foliculares, associadas com o infiltrado linfocítico, pode mostrar clareamento da cromatina nuclear e pregas, o que pode ser confundido com carcinoma papilífero.

O núcleo opticamente claro é uma das marcas registradas do carcinoma papilífero da tireóide, a ponto de substituir as próprias papilas como principal critério para esse tipo de tumor. Sendo esse o caso, é importante estar atento ao fato de que algumas condições benignas também podem ser acompanhadas de núcleo claro (ROSAI *et al.*, 2006). A saber, o núcleo das células foliculares na hiperplasia difusa (doença de Graves) é caracteristicamente volumoso e vesicular, com apenas pequenas quantidades de heterocromatina. Um grau ainda maior de clareamento nuclear é visto, frequentemente, nas células foliculares da tireoidite de Hashimoto. Nessas duas condições as alterações nucleares são difusas ao invés de confinadas a um nódulo, identificável macro ou microscopicamente, o que deve ocorrer no caso de tratar-se de um carcinoma papilífero da tireóide (ROSAI *et al.*, 1992).

O clareamento nuclear também pode ser o resultado de uma alteração reativa das células foliculares que tenham sido aprisionadas por tecido conjuntivo fibroso, tal como ocorre após infarto que se segue à punção com agulha fina.

A aparência da membrana nuclear ajuda no diagnóstico diferencial, pois no carcinoma papilífero, além do clareamento observam-se também invaginações da membrana que se manifestam como indentações, pregas e pseudo-inclusões, enquanto que o núcleo claro das condições benignas mencionadas acima tende a ter um contorno mais regular. Isso, entretanto, não se aplica necessariamente à tireoidite de Hashimoto, na qual o núcleo pode ser indistinguível daquele do carcinoma papilífero, talvez por que de acordo com alguns autores (ARIF *et al.*, 2002; Di PASQUALE *et al.*, 2001; SHEILS *et al.*, 2000; WIRTSCHAFTEN *et al.*, 1997), eles compartilhem as mesmas alterações RET.

1.2.7 Tratamento

Não há tratamento prático para o componente auto-imune. Entre 10% e 20% dos casos apresentam episódios recorrentes de tireotoxicose destrutiva que não são prevenidos por hormônio tireoidiano. O tratamento com hormônio tireoidiano só está indicado nos pacientes com hipotireoidismo ou para diminuir o tamanho do bócio. Os glicocorticóides podem reduzir o processo inflamatório e estão justificados nos poucos casos de exacerbação subaguda e dolorosa da doença (MARSIGLIA, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

Alguns investigadores detectaram incidência aumentada de carcinoma papilífero da tireóide em pacientes com tireoidite de Hashimoto. 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 (OKAYASU *et al.*, 1995; SCLAFANI *et al.*, 1993).

Em nosso meio, na rotina dos diagnósticos histopatológicos, também parece haver associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero, embora ainda não se tenha estudado os casos para que essa afirmação possa ser feita com segurança.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar a relação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireóide.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar os casos de tireoidite de Hashimoto, carcinoma papilífero de tireóide e de concomitância das duas patologias, quanto à idade, gênero e existência de neoplasias benignas associadas.
2. Comparar os casos de carcinoma papilífero de tireóide com aqueles associados à tireoidite de Hashimoto quanto aos aspectos histopatológicos da neoplasia papilar: diâmetro do tumor, presença de cápsula, invasão capsular, multifocalidade e variante histológica.

4 MÉTODOS

O estudo foi de natureza retrospectiva, 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, SUS, da cidade de Recife, PE.

Inicialmente, foram pesquisados entre todos os laudos diagnósticos de lesões da tireóide, os casos de carcinoma papilífero da tireóide e tireoidite de Hashimoto, ocorrendo concomitantemente ou isoladamente, sendo registrados também a idade e o gênero dos pacientes.

Numa segunda etapa, as amostras histopatológicas previamente diagnosticadas foram submetidas à revisão microscópica. Essas preparações histológicas foram obtidas a partir de lesões em tireóides cirurgicamente excisadas (tireoidectomia total ou parcial). As amostras processadas pelas técnicas preconizadas tinham na hematoxilina-eosina a coloração de rotina.

Para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, a lesão deveria apresentar os critérios histológicos clássicos, a saber: folículos atróficos e não atróficos, alterações oxifílicas das células epiteliais e folículos linfóides com centros germinativos (KHAN; NOSÉ, 2004; LIVOLSI, 1990). Os espécimes apresentando apenas infiltrado linfocitário, sem os outros componentes morfológicos supracitados, foram excluídos do estudo.

Quanto ao diagnóstico de carcinoma papilífero, foi baseado nos seguintes critérios definidos pela WHO: presença de estruturas papilares e aspectos nucleares característicos incluindo sobreposição e alongamento dos núcleos, núcleos claros “em vidro fosco”, pseudoinclusões e pregas nucleares. Na ausência de papilas detectáveis, o carcinoma papilífero foi reconhecido pelas características nucleares clássicas.

O material foi separado em três grupos para efeito de comparação: o grupo TH representado apenas pelos casos de tireoidite de Hashimoto (TH), o grupo CP, pelos casos de carcinoma papilífero (CP) isolado e o grupo CP+TH, pelos casos nos quais havia concomitância de carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto (CP+TH).

Nos casos de carcinoma papilífero, quer isolado (grupo CP), quer associado à tireoidite de Hashimoto (grupo CP+TH), foram verificados: maior diâmetro do tumor (em

cm), presença de cápsula, existência de invasão capsular, variante histológica e ocorrência de múltiplos focos tumorais.

Outras lesões neoplásicas benignas associadas a qualquer um dos grupos também foram verificadas, para posterior comparação.

Os grupos TH, CP e CP+TH foram comparados quanto ao gênero, idade dos pacientes e neoplasias benignas associadas. Os grupos CP e CP+TH foram comparados quanto às características: diâmetro tumoral, presença de cápsula, existência de invasão capsular, multifocalidade e variante histológica do carcinoma papilífero.

Foi procedida a análise estatística para verificar possível relação entre CP e TH e diferenças entre os casos de CP ocorrendo isoladamente e quando associado à TH.

Para gerenciamento do banco de dados utilizou-se o software *MSOffice Excel* versão 2003. Para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos, foi empregado o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows)* versão 12.0.

Para verificar existência de associação significativa entre os grupos TH e CP foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson (VIEIRA, 1998), o qual se baseia nas diferenças entre valores observados e esperados, avaliando se as proporções em cada grupo podem ser consideradas semelhantes ou não.

Os três grupos foram analisados em relação à idade, gênero e existência de neoplasias benignas associadas. Para a 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 gênero e lesão associada, foi aplicado o teste exato de Fisher (VIEIRA, 1998).

Para a variável quantitativa relativa ao diâmetro do tumor, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney (SIEGEL, 1988) devido à falta de normalidade dessa variável. Para as variáveis qualitativas cápsula, multifocalidade e variante histológica, aplicou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando necessário.

Foram considerados significantes os resultados cujo nível (valores de p) foi menor que 0,05.

5 RESULTADOS

No período de Janeiro de 1995 a Janeiro de 2005, foram realizadas no Hospital Barão de Lucena 472 cirurgias da tireóide, dentre as quais houve 35 casos (7,4%) de tireoidite de Hashimoto (TH), 48 casos (10,2%) de carcinoma papilífero (CP) e 12 casos (2,5%) em que havia associação dessas patologias, conforme se pode verificar no Gráfico 1.

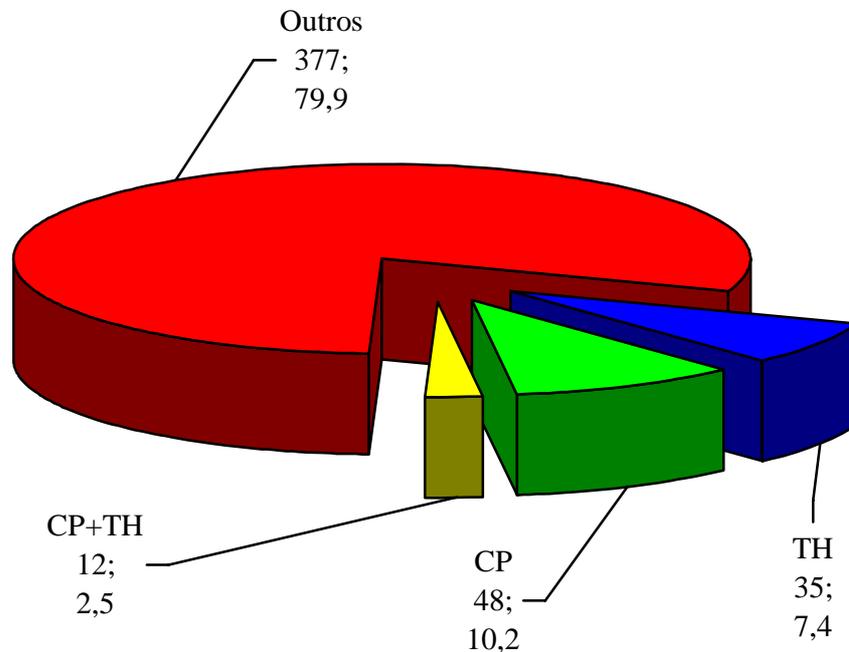


Gráfico 1 - Distribuição de freqüência segundo TH e CP

Na Tabela 1, apresenta-se a distribuição dos casos segundo a ocorrência de TH ou CP, a qual permitiu identificar que, entre os casos de carcinoma papilífero, 20% apresentavam associação com tireoidite de Hashimoto, associação essa com significância ($p < 0,05$).

Tabela 1 - Resultado da associação entre CP e TH

TH	CP		Total			
	Não	Sim	n	%		
	n	%	n	%		
Não	377	91,5	48	80,0	425	90,0
Sim	35	8,5	12	20,0	47	10,0
Total	412	100,0	60	100,0	472	100,0

Nota: $p=0,005$

A comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes pode ser vista na Tabela 2. As idades variaram de 10 anos a 77 anos, com a média situando-se em torno de 40,25+/-15,67. A maior parte dos casos ocorreu na faixa dos 21 aos 50 anos. Houve um caso de tireoidite de Hashimoto em criança de 10 anos. No grupo CP, houve um caso de um menino com 11 anos e outro em uma menina de 12 anos. No grupo CP+TH, o caso com menor idade ocorreu em uma garota com 15 anos.

Tabela 2 - Comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
TH	35	39,69	14,39	10	69
CP	48	40,94	16,77	11	77
CP+TH	12	39,17	15,90	15	70
Total	95	40,25	15,67	10	77

Pelos resultados, verificou-se não haver diferença significativa entre os grupos com relação à idade (Gráfico 2).

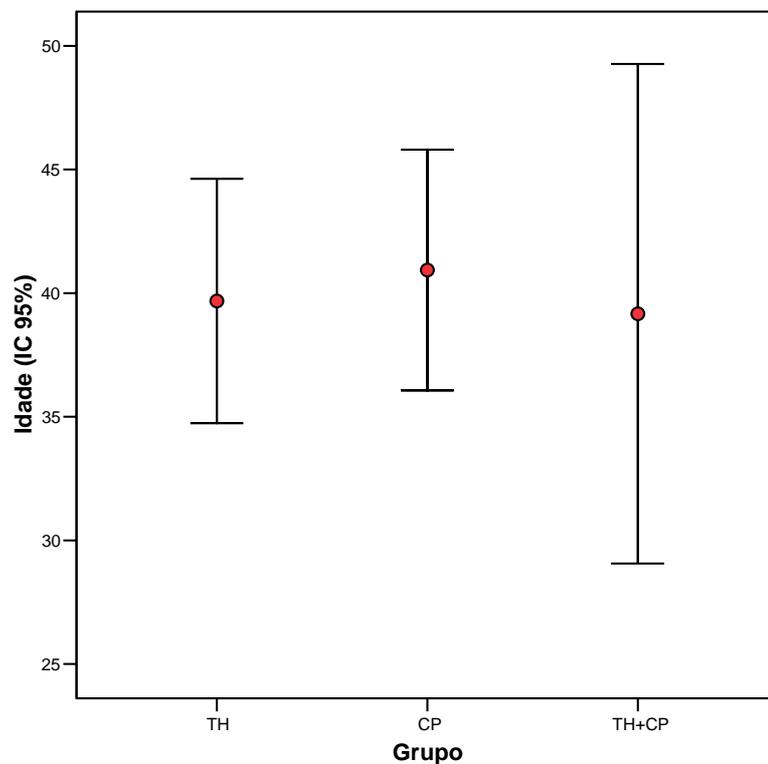


Gráfico 2 - Intervalo de confiança (IC) de 95% para as médias de idade por grupo

Nota: $p = 0,909$

A comparação dos grupos com relação ao gênero 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%) no sexo masculino. A predominância do sexo feminino ocorreu em 34 casos (97,1%) no grupo TH, em 45 casos (93,8%) no grupo CP e em 11 casos (91,7%) no grupo CP+TH.

Para a amostra estudada, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos com relação ao gênero dos pacientes.

Tabela 3 - Comparação dos grupos com relação ao gênero

<i>Gênero</i>	<i>Grupos</i>						<i>Total</i>	
	<i>TH</i>		<i>CP</i>		<i>CP+TH</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
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
<i>Total</i>	35	100,0	48	100,0	12	100,0	95	100,0

Nota: $p = 0,560$

A comparação dos grupos com relação a neoplasias benignas associadas pode ser vista na Tabela 4. Foi detectada associação com neoplasias benignas em 15 casos (15,8%) correspondendo a adenomas foliculares (sendo quatro no grupo TH, três no grupo CP e um no grupo CP+TH) e adenomas de células de Hürthle (sendo cinco no grupo TH e dois no grupo CP). Pelo do resultado acima, pode-se afirmar que, para a amostra estudada, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos com relação a neoplasias benignas associadas.

Tabela 4 - Comparação dos grupos com relação a neoplasias benignas associadas

<i>Lesões associadas</i>	<i>Grupos</i>						<i>Total</i>	
	<i>TH</i>		<i>CP</i>		<i>CP+TH</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
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

Nota: $p = 0,151$

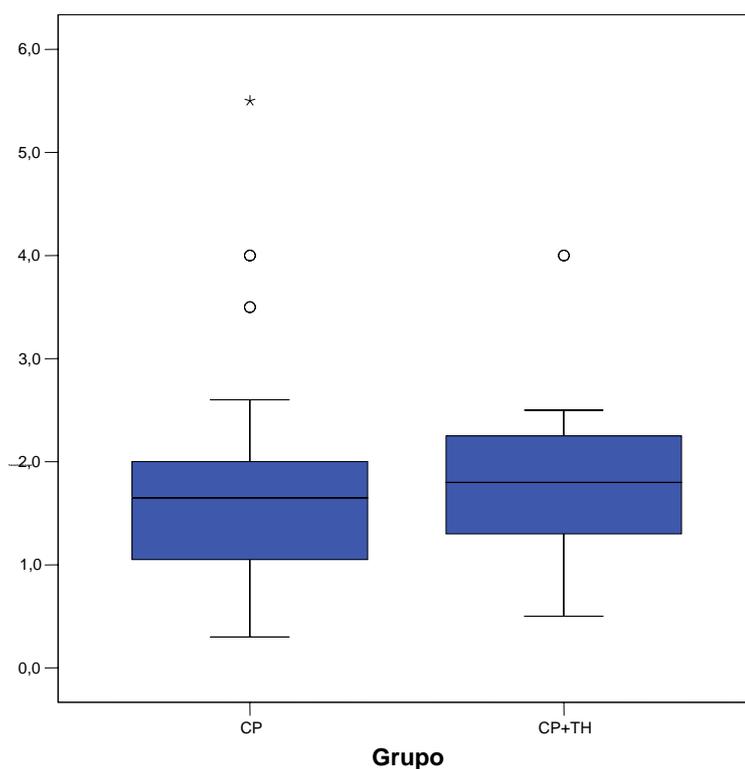
Nessa etapa foi realizada uma análise para a comparação dos grupos CP e CP+TH em relação ao diâmetro do tumor, presença de cápsula, multifocalidade e tipo de variante histológica.

A comparação entre os grupos CP e CP+TH com relação ao tamanho do tumor está demonstrada na Tabela 5 e 6 e Gráfico 3.

Tabela 5 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação ao diâmetro do tumor (cm)

<i>Grupo</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
CP	48	1,79	0,98	0,3	5,5
CP+TH	12	1,94	1,12	0,5	4,0
Total	60	1,82	1,00	0,3	5,5

Não houve diferença significativa entre os grupos CP e CP+TH com relação ao maior diâmetro tumoral (Gráfico 3).

**Gráfico 3 - Box-Plot comparativo do diâmetro do tumor por grupo**

Nota: $p = 0,718$

A comparação dos grupos, separando-os de acordo com a classificação TNM, para tamanho do tumor, pode ser vista na Tabela 6. A distribuição por grupo foi de 37 casos (77,1%) menores ou iguais a 2 cm no grupo CP e nove casos (75%) no grupo CP+TH; 10 casos (20,8%) maiores que 2 cm e menores ou iguais a 4 cm (pT2) no grupo CP e três casos (25%) no grupo CP+TH. Houve apenas um caso onde o tumor era maior que 4 cm (pT3), que ocorreu no grupo CP. No grupo CP e no grupo CP+TH, o maior diâmetro dos carcinomas papilíferos variou de 0,3 cm 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 2 microcarcinomas no grupo CP+TH.

Não houve diferença significativa entre os grupos CP e CP+TH com relação ao maior diâmetro do tumor.

Tabela 6 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação ao tamanho do tumor (cm)

Tamanho do tumor	CP		CP+TH		Total	
	n	%	n	%	n	%
≤2,0 cm (pT1)	37	77,1	9	75,0	46	76,7
> 2,0 e ≤4,0 cm (pT2)	10	20,8	3	25,0	13	21,7
> 4,0 cm (pT3)	1	2,1	-	-	1	1,7

Nota: p = 0,769

A comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à cápsula está demonstrada na Tabela 7. Observa-se que, no grupo CP, 50% dos pacientes apresentavam cápsula, enquanto no grupo CP+TH, 16,7% dos pacientes apresentavam tumores encapsulados.

Tabela 7 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à cápsula

Cápsula	Grupos				Total	
	CP		CP+TH		n	%
	n	%	n	%		
Ausência	24	50,0	10	83,3	34	56,7
Presença	24	50,0	2	16,7	26	43,3

Pode-se afirmar que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos CP e CP+TH com relação à presença de cápsula (Gráfico 4 e Figura 8).

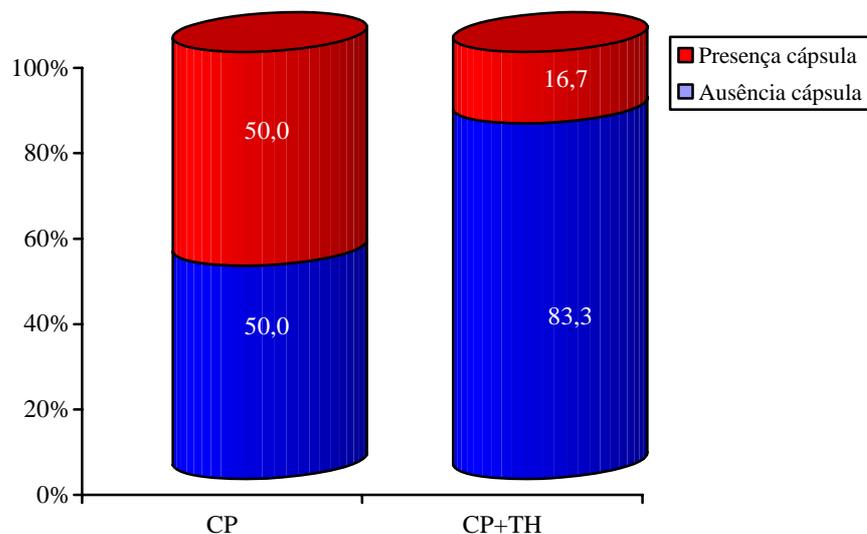


Gráfico 4 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação a cápsula

Nota: p = 0,037

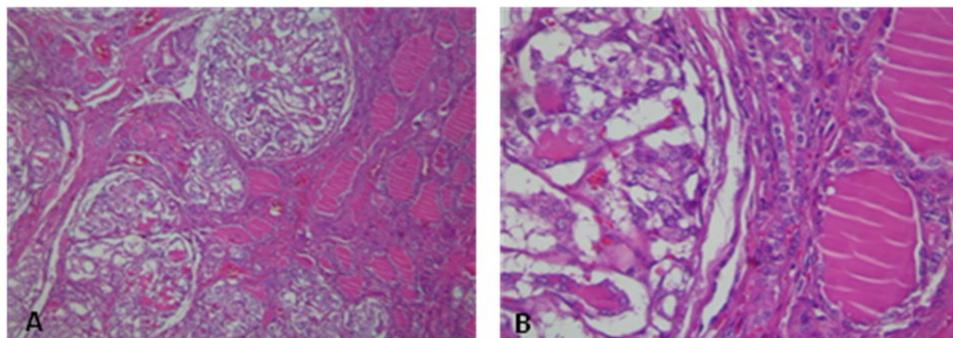


Figura 8 - Carcinoma papilífero, variante folicular, não encapsulado em tireoidite de Hashimoto

Legenda: A: (HE-25x); B: Notar o contraste entre o epitélio neoplásico à esquerda e o normal a direita (HE-100x)

FONTE: Fotos da Autora

No grupo CP, dos 24 pacientes que apresentavam cápsula, 5 (20,8%) tinham invasão capsular, enquanto no grupo CP+TH, os 2 pacientes que tinham tumor encapsulado não exibiam invasão capsular.

Na Tabela 8, apresenta-se a comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à multifocalidade. O achado de múltiplos focos tumorais não foi freqüente e correspondeu a um total de sete casos (11,7%), sendo a maior parte das neoplasias representadas por tumor único em 53 casos (88,3%). Pode-se notar um discreto predomínio de multifocalidade no grupo CP+TH, mas essa diferença não foi significativa.

Tabela 8 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à multifocalidade

Multifocalidade	Grupos				Total	
	CP		CP+TH		n	%
	n	%	n	%		
Não	43	89,6	10	83,3	53	88,3
Sim	5	10,4	2	16,7	7	11,7

Nota: p = 0,619

A Tabela 9 mostra a distribuição dos carcinomas segundo variante histológica. Em 39 casos (65%) o diagnóstico foi de carcinoma papilífero clássico, mas 21 casos corresponderam às variantes do carcinoma papilífero, podendo-se notar o predomínio da variante folicular, presente em 20 casos (33,3%), havendo um caso (1,7%) representado pela variante de células altas, que ocorreu no grupo CP+TH. No entanto pode-se afirmar que não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos CP e CP+TH com relação à variante histológica.

Tabela 9 - Comparação dos grupos CP e CP+TH com relação à variante histológica

<i>Variante histológica</i>	<i>Grupos</i>					
	<i>CP</i>		<i>CP+TH</i>		<i>Total</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Padrão clássico	30	62,5	9	75,0	39	65,0
Folicular	18	37,5	2	16,7	20	33,3
Células altas	-	-	1	8,3	1	1,7
<i>Total</i>	48	100,0	12	100,0	60	100,0

Nota: p = 0,095

6 DISCUSSÃO

A associação de carcinoma da tireóide e tireoidite de Hashimoto foi relatada pela primeira vez em 1955, por Dailey et al.. Nesse estudo, os autores encontraram uma incidência de 17,7% de carcinoma da tireóide com tireoidite de Hashimoto coexistente, demonstrando uma correlação significativa entre as duas doenças. Estas neoplasias malignas eram geralmente papilares e de baixo grau de malignidade.

Em nosso estudo, comparando o grupo no qual o carcinoma papilífero se apresentava isoladamente e aquele onde havia tireoidite de Hashimoto coexistente, a associação mostrou-se significativa (20%), o que foi compatível com os achados de vários investigadores e tem implicações com relação à abordagem clínica e terapêutica dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, sendo recomendado um seguimento cuidadoso destes.

Desde a descrição inicial de Dailey *et al.* (1955), a coexistência dessas duas doenças tem sido bem documentada na literatura. No entanto a relação etiopatogênica entre elas ainda não está completamente esclarecida.

Muitos outros autores têm estudado essa associação. Chesky *et al.* (1962) encontraram um percentual de 6,4% de câncer em glândulas sem tireoidite de Hashimoto e 11,1% em glândulas com tireoidite de Hashimoto durante um período de 40 anos. O tipo mais comum de neoplasia associada com a doença de Hashimoto foi o tumor de células de Hurthle.

Hirabayashi e Lindsay (1965) examinaram 9287 espécimes de tireóide dos quais 752 tinham tireoidite de Hashimoto (TH). Nas glândulas com TH, eles encontraram uma incidência de 22,5% de carcinoma coexistente, sendo o carcinoma papilífero o tipo mais frequente. Na ausência de TH, a incidência de carcinoma foi 2,4%.

Ott *et al.* (1985) relataram uma incidência de 32% de carcinoma da tireóide em pacientes com TH e um nódulo frio solitário. Em 1987 este mesmo autor estudou uma série de 800 pacientes e encontrou 161 com carcinoma da tireóide, destes 61 (38%) tinham tireoidite de Hashimoto coexistente.

Por outro lado, nem todos confirmaram essa associação. Segal *et al.* (1985), em uma série de 590 casos de carcinoma da tireóide, encontraram apenas sete casos (1,2%), onde havia associação com tireoidite de Hashimoto. E em trinta pacientes com tireoidite de

Hashimoto, nos quais o diagnóstico foi sugerido clínica e laboratorialmente, nenhum tinha carcinoma coexistente.

Isenberg (1998) descreve dois casos de TH com confirmação por biópsia aspirativa, nos quais houve desenvolvimento posterior de carcinoma papilífero, sugerindo um seguimento cuidadoso dos pacientes com aquela condição.

Strauss *et al.* (1983), em uma série de 18 pacientes com TH, encontraram três pacientes com carcinoma coexistente, sendo um carcinoma folicular, um carcinoma papilífero e um misto papilar-folicular.

Eisenberg *et al.* (1989) revisaram 120 casos de câncer da tireóide durante um período de 11 anos, encontrando treze pacientes com TH concomitante. Seis dos 13 pacientes tinham uma história de tireoidite antes do diagnóstico de câncer. Os sete restantes tinham evidência de TH na revisão histológica do espécime. Concluiu que é concebível que os mesmos estresses e estímulos que contribuem para a TH podem iniciar o carcinoma. A associação entre a TH e o câncer da tireóide pode ser mais que casual no indivíduo susceptível.

Sclafani *et al.* (1993) avaliaram todos os pacientes com TH cirurgicamente comprovada, no período de 1985 a 1990, encontrando 48 pacientes dos quais 8 (17%) tinham carcinoma da tireóide coexistente, sendo seis casos do tipo papilífero e dois tinham elementos mistos, papilar e folicular.

Liu *et al.* (2001) encontraram a coexistência de carcinoma papilífero da tireóide em 22% de todos os pacientes com tireoidite de Hashimoto documentada, em seu material de pesquisa.

Okayasu *et al.* (1995) realizaram um estudo histopatológico de pacientes de três raças observando maior prevalência e severidade da tireoidite em pacientes com carcinoma papilífero do que em pacientes com bócio adenomatoso ou adenoma folicular. Essa maior prevalência ficou evidente nas três raças, com os seguintes percentuais: em mulheres japonesas (63%) e homens japoneses (50%), mulheres brancas (76%) e mulheres afroamericanas (46,2%). Os autores concluem pela possibilidade de que a tireoidite auto-imune seja um fator predisponente para o desenvolvimento de carcinoma papilífero da tireóide.

Uma meta-análise conduzida por Singh *et al.* (1999) demonstrou que a taxa de incidência de TH é 2,77 vezes mais alta em pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, comparado com aquela da população controle. Além disso, em pacientes com carcinoma da tireóide, a taxa de incidência da associação com TH é 1,99 vezes mais alta naqueles com

carcinoma papilífero do que naqueles com outras formas histopatológicas de carcinoma da tireóide. Embora indiretamente, esses resultados sugerem que pacientes com TH devem apresentar uma predisposição mais forte para o desenvolvimento de carcinoma papilífero da tireóide.

Essa hipótese é reforçada pelo fato de que um número maior de estudos biomoleculares tem mostrado a presença de produtos de mutação dos oncogenes RET/PTC (uma alteração genética específica para carcinoma papilífero da tireóide) em pacientes com TH, mas sem manifestação clínica de tumor (ARIF *et al.*, 2002; WIRTSCHAFTEN *et al.*, 1997).

Os genes denominados RET/PTC-1, 2 e 3 são altamente específicos para carcinoma papilífero da tireóide, visto que nenhuma outra forma de câncer da tireóide os expressa. Além disso, nem o tecido tireoidiano normal, nem células não neoplásicas anormais expressam RET/PTC. A alta especificidade da expressão do gene RET/PTC para tumores papilares torna esses genes marcadores ideais para detectar transformação de células tireoidianas. No trabalho de Wirtschafter *et al.* (1997), 76% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto expressaram o gene de fusão RET/PTC1 e 90% (19/21) expressaram o gene de fusão RET/PTC3. Aqueles expressando ambos os genes de fusão totalizavam 15 (71%) e aqueles que expressavam um ou outro totalizavam 20 (95%). Vários dos pacientes diagnosticados com tireoidite de Hashimoto tinham evidência histopatológica de carcinoma papilar concomitante. Interessante que os pacientes diagnosticados com tireoidite de Hashimoto, mas sem evidência histopatológica de carcinoma papilífero, expressaram RET/PTC1 ou RET/PTC3 em 100% das vezes.

O estudo de Sheils *et al.* (2000) encontrou positividade para RET/PTC1 em 95% dos casos de tireoidite de Hashimoto, desses casos três, de um total de 18, tinham carcinoma papilífero concomitante, enquanto o restante não apresentava nenhuma evidência histológica de malignidade associada.

Cheung *et al.* (2000) obtiveram resultados indicativos de que um subtipo de tumor de células de Hürthle que exibia aspectos nucleares do carcinoma papilífero abrigava rearranjo do gene RET/PTC.

Di Pasquale *et al.* (2001) encontraram nódulos celulares atípicos associados com tireoidite de Hashimoto com alguns aspectos citológicos do carcinoma papilífero que reagiram imunohistoquimicamente para o oncogene RET/PTC e também apresentavam positividade para a citoqueratina 19. Eles sugerem que esses nódulos atípicos podem

representar uma lesão precursora do carcinoma papilífero em pacientes com tireoidite de Hashimoto.

Kragsterman *et al.* (1999) avaliaram a expressão da citoqueratina (CK) 19 em 35 pacientes (19 mulheres, 16 homens) com carcinoma papilífero da tireóide, bem como em casos de bócio nodular (três), adenoma folicular (dois) e carcinoma folicular (quarto). Os resultados mostraram que a CK 19 estava presente em todos os casos de carcinoma papilífero e em 80%, mais da metade das células tumorais eram imunocoradas. A intensidade da imunorreatividade variava, mas era freqüentemente forte. Entretanto, a imunorreatividade à CK aparecia também, embora com intensidade fraca, em adenomas e carcinomas foliculares, e em células parenquimais não neoplásicas, particularmente na vizinhança ou em áreas de infiltração linfocítica ou de agregados linfóides. Esses resultados sugerem que a CK 19 tem valor limitado como marcador para diagnóstico histopatológico de rotina, mas a presença de células imunorreativas à CK 19 deve sempre ser cuidadosamente examinada, pois levanta suspeita de carcinoma papilífero da tireóide.

A expressão de citoqueratina também foi estudada por Baloch *et al.* (1999) com a observação de coloração forte e difusa de todos os casos de carcinoma papilífero pela CK 19. Nos casos de variante folicular do carcinoma papilífero, onde as alterações nucleares próprias da lesão tinham distribuição focal ou multifocal ao invés de difusa, o uso de CK, 17, 19 e 20 mostrou-se útil para o diagnóstico diferencial com outras lesões de padrão folicular, benignas ou malignas.

Um possível vínculo entre o carcinoma papilífero e a tireoidite de Hashimoto pode estar baseado na expressão da proteína p63. Em um estudo conduzido por Unger *et al.* (2003) foi descrita a detecção imunoistoquímica de p63 em 27 de 33 carcinomas papilíferos da tireóide (81,8%) e em 78,8% dos casos de tireoidite de Hashimoto. A p63 também foi detectada em ninhos de células escamóides e sólidos. Por outro lado, a expressão de p63 era incomum ou ausente em outras neoplasias primárias da tireóide e na doença de Graves. O achado de p63 em ninhos escamóides benignos dá suporte à possível inter-relação entre essas estruturas, a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero.

Aprofundando o estudo nessa mesma linha de pesquisa, Burstein *et al.* (2004) postulam que células indiferenciadas pluripotentes p63 positivas podem fornecer um vínculo etiológico entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero da tireóide. Remanescentes embrionários p63 positivos existindo em um microambiente celular não-embrionário deve disparar a reação auto-imune e infiltração linfocítica responsável pela tireoidite de Hashimoto, bem com prover células-tronco, que devem dar origem ao carcinoma papilífero da tireóide.

Outras proteínas associadas ao carcinoma papilífero da tireóide são expressas focalmente na tireoidite de Hashimoto em tireócitos (células epiteliais foliculares da tireóide) com alterações nucleares semelhantes às do carcinoma papilífero, sugerindo compartilhamento de aspectos moleculares, genéticos e morfológicos entre esses tireócitos e o carcinoma papilífero. Essas alterações são quantitativamente diferentes, sendo difusas no carcinoma papilífero e focais na tireoidite de Hashimoto, levantando a possibilidade de ativação de genes associados a essas duas doenças.

Em estudo realizado por Prasad *et al.* (2004), foram utilizados quatro genes que são sabidamente supra-regulados no carcinoma papilífero da tireóide (LGALS3, CITED1, KRT19, FN1) e o anticorpo monoclonal HBME1, um marcador seguro do carcinoma papilífero da tireóide. O estudo tinha a finalidade de verificar se as alterações nucleares focais da tireoidite de Hashimoto, que eram semelhantes às do carcinoma papilífero quando observadas histologicamente, eram também molecularmente similares às do carcinoma. Os produtos protéicos desses genes e o HBME1 foram fortemente e difusamente expressos no carcinoma papilífero, mas não em tireócitos normais ou em tireócitos da tireoidite de Hashimoto, que não demonstravam as alterações nucleares semelhantes às do carcinoma papilífero. Em compensação, todas as cinco proteínas eram variavelmente expressas em células foliculares mostrando alterações nucleares similares às do carcinoma papilífero no contexto da tireoidite de Hashimoto.

Cipolla *et al.* (2005) estudaram um grupo de 89 pacientes submetidos a cirurgia para carcinoma da tireóide, comparados com um grupo controle de 89 pacientes operados devido a um bócio normofuncionante e um segundo grupo de 47 pacientes submetidos a tireoidectomia total devido a tireoidite de Hashimoto. A associação com tireoidite de Hashimoto foi encontrada em 19 de 71 pacientes com carcinoma papilífero (26,7%) e em 8 pacientes com bócio (8,9%), do que resultou diferença significativa ($p < 0,02$). Treze dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, principalmente com a forma nodular, mostraram carcinoma papilífero coexistente (27,6%).

Gasbarri *et al.* (2004) analisaram 133 casos de tireoidite de Hashimoto para a expressão de galectina-3, molécula de lecitina envolvida na transformação maligna, apoptose e controle do ciclo celular. Uma inesperada expressão de galectina-3 foi demonstrada em um subtipo de tireoidite de Hashimoto, junto com a presença de HBME-1, c-met e ciclina-D1, que também estão envolvidas na transformação maligna e crescimento celular desregulado. Além disso, a perda de heterozigose do alelo em uma região cromossômica específica relacionada ao câncer foi demonstrada em alguns casos de tireoidite de Hashimoto abrigando

células foliculares positivas para galectina-3. Os achados sugerem fortemente a presença de precursores do câncer tireoideano nesses casos de tireoidite de Hashimoto.

Outro aspecto em comum entre o carcinoma tireoidiano e a tireoidite de Hashimoto foi abordado por Cornetta *et al.* (2002). Estes autores demonstraram que a expressão da COX-2 mostra-se elevada em carcinomas tireoidianos bem diferenciados, papilar e folicular, e na tireoidite de Hashimoto. No entanto a expressão não é observada na tireóide normal, no bócio multinodular e no carcinoma anaplásico tireoidiano. A enzima COX-2 catalisa a conversão do ácido aracdônico a prostaglandinas. Estes eicosanóides desempenham um papel central na inflamação e na carcinogênese. A expressão aumentada de COX-2 inibe a apoptose, aumenta a proliferação celular, aumenta a angiogênese e promove invasão celular. Essas características elevam o potencial maligno das células tumorais e podem promover a progressão de carcinomas tireoidianos bem diferenciados para anaplásicos. A expressão da COX-2 nas duas patologias, carcinomas tireoidianos bem diferenciados e tireoidite de Hashimoto, pode fornecer uma base para a relação entre carcinogênese e auto-imunidade.

Uma variedade de alterações genéticas anormais foi identificada como estando envolvidas na tumorigênese da tireóide. A mutação BRAF é um potencial vínculo biológico molecular entre as duas patologias em questão. Kim *et al.* (2005) reportaram que mutações BRAF, que se pensava ser restritas a carcinomas papilíferos e anaplásicos ou carcinomas mal diferenciados, também ocorrem em tireoidites de Hashimoto, e uma correlação significativa foi encontrada entre a presença de mutação BRAF e o envelhecimento. Os dados dessa pesquisa indicam que a mutação BRAF está associada com a tumorigênese do carcinoma papilífero da tireóide mais convencional e a progressão da tireoidite de Hashimoto para carcinoma papilífero da tireóide devem ser favorecidas por alteração constitutiva da BRAF. O resultado indica que a mutação somática BRAF provavelmente age em uma parte da tireoidite de Hashimoto, sendo seguida pelo carcinoma papilífero da tireóide à medida que a célula envelhece.

Em artigo publicado por Livolsi (2006), comparando seus próprios resultados e o de outros autores com relação a marcadores imunoistoquímicos, tais como, citoqueratina-19, HBME-1, galectina-3; alterações genéticas, como RET/PTC, perda de heterozigose e mutações BRAF, levantam questões sobre a natureza do epitélio folicular na tireoidite de Hashimoto: seria o epitélio pré-maligno?

Os resultados mostram que o epitélio inflamado da tireoidite tem alterações morfológicas, imunoistoquímicas e genéticas similares às do carcinoma papilífero da tireóide.

No entanto os dados são incompletos e conflitantes em algumas áreas, por exemplo, com relação às mutações BRAF, o grupo de Kim et al. (2005) mostrou que cerca de 14% dos casos de tireoidite estudados abrigavam as mutações BRAF, enquanto o estudo de Livolsi (2006) encontrou resultados negativos.

Repplinger *et al.* (2007) observaram uma tendência em pacientes com tireoidite de Hashimoto para a coexistência de carcinoma papilífero, um achado que se mostrou significativo em pacientes do sexo feminino. Mulheres com tireoidite de Hashimoto apresentavam um risco 30% maior de ter carcinoma papilífero, comparado com mulheres sem tireoidite de Hashimoto. Além disso, entre todas as pacientes com tireoidite de Hashimoto, a maioria com malignidades eram carcinomas papilares. Os autores concluem que uma suspeita elevada de carcinoma papilífero é justificável em pacientes com tireoidite de Hashimoto, especialmente mulheres. Recomendam que esses pacientes tenham avaliação periódica da tireóide para estudar qualquer nódulo presente. Se houver um nódulo maior que 1 cm, a punção por agulha fina guiada por ultra-som é indicada.

Além da associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto, 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 apresenta cápsula, enquanto no grupo TH+CP apenas 16,7% dos pacientes apresentavam tumores encapsulados. Schroder *et al.* (1984) observaram, entre seus pacientes com tumores malignos da tireóide, 14% de carcinomas papilíferos encapsulados. O tamanho médio dos tumores era de 3,1 cm, havia predominância do sexo feminino, média de idade dos de 49,5 anos e um prognóstico excelente foi confirmado por longo período de seguimento.

Um prognóstico melhor do carcinoma papilífero é reportado quando há associação com tireoidite de Hashimoto (KEBEBEW *et al.*, 2001; SEGAL *et al.*, 1985). Desse modo, esperávamos que a presença de cápsula fosse mais freqüente no grupo CP+TH, ao invés do grupo com CP.

Loh *et al.* (1999) também relataram a concomitância entre tireoidite linfocítica e carcinoma papilífero em 22% dos casos e um melhor prognóstico. Com relação a esse aspecto Matsubayashi *et al.* (1995), do mesmo modo, já haviam relatado um prognóstico mais favorável.

Kebebew *et al.* (2001) observaram que 30% dos pacientes com carcinoma papilífero da tireóide tinham tireoidite linfocítica crônica coexistente, sendo que 4,2% correspondiam a tireoidites de Hashimoto. Esses pacientes eram mais jovens, a maioria pertencia ao sexo feminino e um grande número de tumores eram multicêntricos comparados

a pacientes sem tireoidite linfocítica crônica (56,1% dos pacientes com carcinoma papilífero e tireoidite linfocítica tinham tumor multicêntrico comparado a 25,3% dos pacientes sem tireoidite linfocítica). Também não havia diferença significativa com relação ao tamanho do tumor, nos dois grupos. A presença de tireoidite linfocítica crônica estava associada a um melhor prognóstico, mas isso provavelmente representava um efeito protetor mínimo, devido ao fato de ser mais comum em pacientes jovens do sexo feminino. Não era um fator prognóstico independente e não estava associado com menor taxa de recorrência ou menor frequência de metástases à distância.

Em nossa série, não se observou diferença significativa entre os grupos CP e CP+TH com relação ao tamanho do tumor, resultado este contrário ao relatado por Schaffler *et al.* (1998). Estes autores observaram que nove de 10 (90%) casos de tireoidite de Hashimoto e 16 de 17 (94%) casos de outras tireoidites estavam associados com um estadiamento pT significativamente mais baixo (pT1, pT2) do que casos sem tireoidite. Isso fala a favor de um efeito positivo da tireoidite no prognóstico do tumor. Nossos achados estão concordes com os achados de Kebebew *et al.* (2001).

Por outro lado, de forma semelhante ao nosso estudo, Schaffler *et al.* (1998) não encontraram associação significativa ao comparar multifocalidade e infiltração linfocítica. Não foi registrada, também, qualquer diferença com relação a idade e gênero entre pacientes com ou sem infiltração linfocítica. Em nosso estudo, fatores de risco como idade, gênero, tamanho do tumor e multifocalidade não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos.

É uma questão muito debatida se a tireoidite coexistente pode ser a causa ou consequência de carcinoma tireoidiano e se a tireoidite influencia no prognóstico deste último.

Alguns investigadores (LOH *et al.*, 1999) reportaram que a presença de infiltração linfocítica no carcinoma papilífero da tireóide está associada com melhor prognóstico, menor taxa de recorrência e apresentação da doença menos agressiva. A média de idade não diferia entre os grupos de carcinoma diferenciado da tireóide com e sem tireoidite linfocítica (no grupo com tireoidite linfocítica, 98% dos carcinomas era do tipo papilífero). Havia maior preponderância feminina no grupo com tireoidite linfocítica. Notaram, ainda, que pacientes com tireoidite linfocítica tinham estadiamento TNM mais baixo e levantaram 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 não encontraram um efeito protetor e reportaram maior risco de carcinoma papilífero associado com tireoidite de Hashimoto.

Com relação à idade, Sclafani *et al.* (1993) observaram que a média de idade era 50 anos (variando de 25 a 77 anos) nos pacientes com tireoidite de Hashimoto, assim como média de idade dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e carcinoma da tireóide coexistente de 51,7 anos (variando de 32 a 75 anos).

Chesky *et al.* (1962) encontraram nos casos de carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto associada média de idade de 44 anos e todos os casos em mulheres.

Em nosso caso, a média de idade era de 39,6 anos no grupo TH, 40,9 anos no grupo CP e 39,1 anos no grupo CP+TH, portanto, muito semelhantes na distribuição entre os grupos.

Com respeito ao gênero dos pacientes, no presente estudo, houve predomínio das mulheres, não existindo diferença significativa com relação a este aspecto. Eisenberg *et al.* (1989) estudaram uma série de 13 pacientes com câncer da tireóide associada à tireoidite de Hashimoto (12 destes casos eram carcinomas papilíferos e um carcinoma folicular) e observaram média de idade de 39,9 anos, semelhante à verificada no nosso estudo, sendo a maioria mulheres (12 mulheres e 1 homem). Multifocalidade estava presente em seis dos 13 casos. Embora em seu grupo de pacientes não tenha havido qualquer evidência de recorrência, é improvável que a presença de tireoidite de Hashimoto concomitante tenha tido efeito benéfico nas características particulares do tumor, desde que todos os pacientes apresentavam carcinomas bem diferenciados.

Em nosso estudo, fatores de risco como idade, gênero, tamanho do tumor e multifocalidade não apresentavam diferença significativa na comparação dos grupos CP e CP+TH, o que vai de encontro com os autores anteriormente citados que observaram melhor prognóstico nos casos em que havia associação com tireoidite de Hashimoto. Por exemplo, Schaffler *et al.* (1998) observaram que tireoidite coexistente está associada com estadiamento pT mais baixo e assim poderia ser um indicador de melhor prognóstico.

Nosso trabalho não corroborou este aspecto. Na comparação entre os grupos, não houve associação significativa com relação ao tamanho dos tumores.

Com relação às neoplasias benignas associadas, Dailey *et al.* (1955) encontraram adenomas de células de Hürthle em glândulas com tireoidite de Hashimoto com frequência significativamente maior do que em glândulas livres do processo de Hashimoto. Sclafani *et al.* (1993) observaram em 25% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto um ou mais adenomas foliculares associados. Em nosso estudo, foi pequeno o número de adenomas associados à tireoidite de Hashimoto, não existindo diferença significativa na comparação entre os grupos.

7 CONCLUSÕES

Na amostra estudada, de acordo com a comparação entre os grupos TH, CP e CP+TH, observamos que:

- 1) Ocorreu associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto;
- 2) Não foram encontradas diferenças significantes quanto à idade, gênero e existência de neoplasia benigna concomitante, tanto nos casos isolados, quanto nos associados;
- 3) Não foram detectadas diferenças entre os seguintes parâmetros: maior diâmetro tumoral, multifocalidade e variante histológica do carcinoma papilífero, tanto isolado, quanto associado;
- 4) Observou-se maior frequência de cápsula nos casos de carcinomas papilíferos isolados do que nos casos associados.
- 5) A presença de tireoidite de Hashimoto deve alertar para o risco de desenvolvimento de carcinoma papilífero da tireóide, já que essas duas doenças estiveram significativamente associadas.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

AMINO, N. *et al.* Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 5, p. 115-25, 1976.

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.

BALOCH, Z. W. *et al.* Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol*, v. 30, n. 10, 1999.

BARBESINO, G.; CHIOVATO, L. The genetic's of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 29, n. 2, p. 357-74, 2000.

BARNES, L. *et al.* *WHO Classification of tumours-head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005.

BOUKIS, M. A. *et al.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metal*, v. 57, p. 859-62, 1983.

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.

CARCANGIU, M. L.; ZAMPI, G.; ROSAI, J. Papillary thyroid carcinoma. A study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu*, v. 20, n. 1, p. 1-44, 1985.

CARCANGIU, M. L. *et al.* Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*, v. 55, p. 805-28, 1985.

¹ Referências Bibliográficas elaboradas segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas – NBR 6023 (agosto 2000). Abreviatura de periódicos de acordo com Index Medicus (Listo f Journals Indexed in Index Medicus).

CHAN, J. K.; CARCANGIU, M. L.; ROSAI, J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. *Am J Clin Pathol*, v. 95, n. 3, p. 309-14, 1991.

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.

CHEUNG, C. C. et al. Molecular basis of Hürthle cell papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 85, n. 20, p. 878-82, 2000.

CIPOLLA, C. et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*, v. 71, n. 10, p. 874-8, 2005.

CORNETTA, A. J. et al. Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*, v. 112, p. 238-42, 2002.

COSTA, A. et al. What is meant today by Hashimoto's thyroiditis? *J Endocrinol Invest*, v. 12, p. 355-6, 1989.

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.

DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. Review Articles. *N Engl J Med*, v. 335, n. 2, p. 99-107, 1996.

DEL PRETE, G. F. et al. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*, v. 65, p. 140-7, 1986.

DI PASQUALI, M.; ROTHSTEIN, J. L.; PALAZZO, J. P. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol*, v. 32, n. 1, p. 24-30, 2001.

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.

EVANS, H. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol*, v. 11, n. 8, p. 592-7, 1987.

- GASBARRI, A. et al: Detection and molecular characterization of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto`s thyroiditis. *Br J Cancer*, v. 91, n. 6, p. 1096-104, 2004.
- GRAY, A.; DONIACH, I. Morphology of the nuclei of papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Cancer*, v. 23, p. 49-51, 1969.
- GREENE, F. L. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6^a ed. New York: Springer Verlag, 2002.
- HANAFUSA, T. et al. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet*, v. 2, p. 1111-5, 1983.
- HARACH, H. R. et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in a endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, v. 108, p. 55-60, 1985.
- HAWK, W. A.; HAZARD, J. B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Cleve Clin Q*, v. 43, p. 207-15, 1976.
- HAY, I. D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 19, p. 545-76, 1990.
- HIRABAYASHI, R. N.; LINDSAY, S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet*, v. 121, p. 243-52, 1965.
- HOIE, J. et al. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer*, v. 61, p. 1-6, 1988.
- 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*. Humana Press. New Jersey, 2004. p. 159-174.

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.

KLINCK, G. H.; WINSHIP, T. Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer*, v. 12, p. 656-62, 1959.

KRAGSTERMAN, B. *et al.* Cytokeratin-19 expression in papillary thyroid carcinoma. *Applied Immunohistochem Mol Morphol*, v. 7, n. 3, p. 181-5, 1999.

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, p. 68-97.

LIVOLSI, V. A. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol*, v. 97, p. 426-34, 1992.

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.

MAITRA, A.; ABBAS, A. K. O sistema endócrino. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Patologia: bases patológicas das doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005. p. 1217-37.

MARSIGLIA, I. Espectro clinicopatológico de las tiroiditis. *Gac Méd Caracas*, v. 115, n. 2, p. 93-108, 2007.

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 patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery*, v. 98, p. 1202-6, 1985.

OTT, R. A. et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg*, v. 53, p. 442-5, 1987.

PEARCE, E. N.; FARWELL, A. P.; BRAVERMAN, L. E. Current concepts: Thyroiditis. *N Engl J Med*, v. 348, n. 26, p. 2646-55, 2003.

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. 223-230, 2004.

PRASAD, M. L. et al. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC, *Histopathology*, v. 45, n. 1, p. 39-46, 2004.

RAMTOOLA, S. et al. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. *Nucl Med Commun*, v. 9, p. 639-45, 1988.

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.

ROITT, I. M. et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet*, v. 2, p. 820-1, 1956.

ROSAI, J.; CARCANGIU, M. L.; DELELLIS, R. A. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the thyroid gland. Third Series. Fascicle 5.* Armed Forces Institute of Pathology: Washington; 1992.

ROSAI, J.; KUHN, E.; CARCANGIU, M. L. Pitfalls in thyroid tumors pathology. *Histopathology*, v. 49, p. 107-20, 2006.

ROSAI, J.; ZAMPI, G.; CARCANGIU, M. L. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol*, v. 7, p. 809-17, 1983.

SCHÄFFLER, A. et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumor stage in thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest*, v. 28, n.10, p. 838-44, 1998.

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.

SCLAFANI, A. P.; VALDES, M.; CHO, H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: Optimal management. *Laryngoscope*, v. 103, p. 845-49, 1993.

SEGAL, K. et al. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg*, v. 70, p. 205-9, 1985.

SHEILS, O. M. et al. RET/PTC-1 activation in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Surg Pathol*, v. 8, n.3, p. 185-9, 2000.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, N. J. *Nonparametric Statistics*. New York: McGraw-Hill. 2. ed. 1988.

SINGH, B. et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery*, v. 126, n. 6, p. 1070-77, 1999.

STRAUSS, M.; LAURIAN, N.; ANTEBI, E. Coexistent carcinoma of the thyroid gland and Hashimoto's thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet*, v. 157, n. 3, p. 228-32, 1983.

TODD, I. et al. Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Clin Exp Immunol*, v. 61, p. 265-73, 1985.

TOMER, Y. et al. Common and unique susceptibility loci in graves and Hashimoto disease: results of whole- genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet*, v. 73, n. 4, p. 736-47, 2003.

TSUMORI, T. et al. Clinic pathologic study of thyroid carcinoma infiltrating the trachea. *Cancer*, v. 56, p. 2843-8, 1985.

UNGER, P. et al. Expression of p 63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol*, v. 34, n. 8, p. 764-9, 2003.

VICKERY, A. L. JR. et al. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol*, v. 2, p. 90-100, 1985.

VIEIRA, S. *Introdução à Bioestatística*. 3. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1998.

WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*, v. 15, p. 788-830, 1994.

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.

9 APÊNDICE

Apêndice A – Protocolo de levantamento de dados

Lâmina n° _____

Prontuário n° _____

1-Identificação: _____

2-Sexo: fem.() masc.().

3-Idade: _____

4-Achados microscópicos:

Tireoidite de Hashimoto:

-folículos atróficos () e não atróficos ().

-alterações oxifílicas das células epiteliais ().

-folículos linfóides com centros germinativos ().

-envolvimento: focal ()

difuso ()

5-Neoplasias benignas associadas: _____

6-Associação com carcinoma papilífero: () sim () não

Observações: _____

Carcinoma papilífero:

-estruturas papilares: presentes ()

ausentes ()

-aspectos nucleares: sobreposição e alongamento dos núcleos ()

-núcleos claros “em vidro fosco” ()

-pseudo-inclusões ()

-pregas nucleares ()

-cápsula: presente () ausente ()

-invasão capsular: presente () ausente ()

-permeação neoplásica vascular: presente () ausente ()

-extensão extra-capsular: presente () ausente ()

-variante histológica: _____

-outras neoplasias associadas: _____

-associação com tireoidite de Hashimoto: () sim () não

Observações: _____

10 ANEXO

Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 020/2008 - CEP/CCS

Recife, 11 de fevereiro de 2008

Registro do SISNEP FR – 169359

CAAE – 0389.0.172.000-07

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 397/07

Título: “Carcinoma papilífero da tireóide associado a tireoidite de Hashimoto: aspectos histopatológicos ”

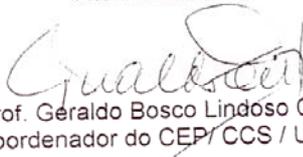
Pesquisador Responsável: Denise Cruz Camboim

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 07 de fevereiro de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A
Mestranda Denise Cruz Camboim
Mestrado em Patologia – CCS/UFPE

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)