

Does chronic lymphocytic thyroiditis influence the staging of differentiated thyroid carcinoma?

A presença de Tireoidite Linfocitária Crônica influencia o estadiamento tumoral do Carcinoma Diferenciado da Tireoide?

Marcos Antonio Nemetz¹, Fúlvio Clemo Santos Thomazelli², Luzete Cristina Silva Granero³, Ana Beduschi Nemetz⁴, Marcela Bonalumi dos Santos⁵

Keywords:

thyroidectomy,
thyroiditis,
thyroid neoplasms,
neoplasm staging.

Palavras-chave:

estadiamento de
neoplasias,
neoplasias da
glândula tireoide,
tireoidectomia,
tireoidite.

Abstract

The association between differentiated thyroid carcinoma (DTC) and chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) has been reported in literature. **Aim:** To evaluate the incidence of this association and to determine whether the CLT may influence on the early initial staging of DTC when associated with other variable risks. **Study design:** Historical (retrospective) cohort. **Materials and Methods:** Fifty two patients with DTC were evaluated from 1999 to 2009. They were divided into two groups. The first group had 35 patients with DTC without DLT; the second had 17 patients with CLT. Total thyroidectomy was the treatment chosen for all patients. Similarities shared in both groups such as age, gender, histological tumor type, tumor diameter, regional only or with distant metastases, extrathyroidal invasion, multifocality and presence of tumor capsule were considered. T-Student tests and Chi-square tests were applied to analyze the data. **Results:** The incidence of DTC without CLT was higher than that of DTC+CLT ($p=0.0126$). We noticed no statistic differences between the common variables analyzed. **Conclusions:** CLT occurred in 33% of the patients with DTC. All cases of DTC were in the early stages.

Resumo

A associação entre carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) e tireoidite linfocitária crônica (TLC) tem sido relatada na literatura. **Objetivo:** Avaliar a incidência desta associação e determinar se a TLC pode influenciar no estadiamento tumoral do CDT quando associada a outras variáveis de risco. **Forma de Estudo:** Coorte histórica (retrospectiva). **Material e Método:** Avaliaram-se 52 prontuários e laudos de pacientes portadores de CDT, no período de 1999 a 2009, divididos em dois grupos. O primeiro, composto de 35 pacientes portadores de CDT sem TLC; o segundo, com 17 pacientes, associado à TLC. O tratamento instituído para todos os pacientes foi a tireoidectomia total. Variáveis comuns a ambos os grupos como idade, gênero, padrão histológico, diâmetro tumoral, metástase locorregional e à distância, invasão extratireoidiana, multifocalidade e presença de cápsula tumoral foram comparadas. Aplicou-se os testes t-Student e Qui-quadrado para análise dos dados. **Resultados:** A incidência de CDT isolado foi maior do que a de CDT+TLC ($p=0,0126$). Nenhuma diferença estatística quanto às variáveis comuns analisadas foi observada. **Conclusões:** A presença de TLC ocorreu em 33% dos pacientes com CDT. Todos os casos de CDT eram em estádios iniciais.

¹ Mestre, Professor.

² Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Médico Endocrinologista. Professor da Disciplina de Endocrinologia do Curso de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau.

³ Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Médica Patologista.

⁴ Acadêmica, Aluna do Curso de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau.

⁵ Acadêmica, Aluna do Curso de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau.

Endereço para correspondência: Dr. Marcos Antônio Nemetz - Rua Vidal Ramos 340 Centro Blumenau SC.

E-mail: marcos@clanicnemetz.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 6 de fevereiro de 2010. cod. 6924

Artigo aceito em 12 de abril de 2010.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é responsável por cerca de 1% dos novos casos de doença maligna diagnosticados¹; e são divididos conforme o tipo histológico em carcinoma papilífero, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma pouco diferenciado e linfoma maligno, entre outros².

O carcinoma papilífero e o folicular são também denominados de carcinomas diferenciados de tireoide (CDT), apesar de apresentarem padrões clínicos, histológicos e biológicos distintos³. Eles correspondem à aproximadamente 90% dos casos de todas as neoplasias malignas da tireoide^{1,4}. Quando diagnosticado precocemente, o CDT é um tumor geralmente curável⁵. Estudos apontam que estes carcinomas têm uma taxa de cura de aproximadamente 80%, enquanto 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância⁴.

Além da forma clássica, o carcinoma papilífero possui variantes histológicas distintas identificadas como: folicular, trabecular, insular, sólida, de células altas, de células colunares, esclerosante difusa, oxifílica, entre outras ainda relatadas na literatura^{2,6}. Estes padrões, apesar de controversos e ainda não padronizados, não são necessariamente exclusivos, uma vez que um único tumor pode se enquadrar na descrição de múltiplas variantes². A maioria possui apenas diferenças morfológicas, e nem sempre têm valor prognóstico significativo². O carcinoma folicular é subdividido de acordo com os padrões de invasão e crescimento^{2,6}. Quanto ao padrão de invasão duas formas são conhecidas: minimamente invasivo e vastamente ou amplamente invasivo^{2,6}. O padrão de crescimento pode variar de uma forma bem diferenciada a uma forma pouco diferenciada^{2,6}.

O paciente com CDT pode ser classificado em alto, baixo e muito baixo risco¹. É extremamente importante saber, quando se analisa o tumor inicial, qual a possibilidade de o considerarmos de bom ou mau prognóstico⁷. Nos últimos anos, a busca de fatores que possam influenciar o prognóstico têm sido uma constante, pois interferem diretamente na identificação dos pacientes que apresentam uma doença mais agressiva, assim como no seu tratamento e seguimento⁸. Múltiplas séries de casos já foram avaliadas e várias classificações de estadiamento têm sido propostas levando em consideração os fatores de risco e prognóstico (TNM, EORTC, UICC/AJCC, AGES, AMES, MACIS, Classificação Clínica, Ohio)^{3,9-16}. Porém, o impacto relativo de cada um destes muitos indicadores sugeridos ainda não está claramente definido.

Diversos relatos têm chamado a atenção para a concomitância entre tireoidite linfocitária crônica (TLC) e o CDT, a qual tem sido apontada como um fator prognóstico desse tipo de neoplasia¹⁷⁻²¹. A TLC é uma desordem decorrente da incapacidade dos linfócitos T supressores em

destruir clones de linfócitos sensibilizados por antígenos tireoidianos, com conseqüente citotoxicidade mediada por células "natural killer" e interação de linfócitos T helper com linfócitos B, produzindo anticorpos contra componentes tireoidianos².

Estudos têm investigado possível relação entre a expressão do infiltrado linfocitário crônico e o grau de agressividade histológica dos tumores tireoidianos^{18,19,21,22}. No entanto, a grande maioria destes trabalhos avaliou apenas a presença da tireoidite linfocitária associada aos carcinomas bem diferenciados de um modo geral, sem se preocupar em investigar se estes infiltrados linfocitários, quando associados aos demais fatores de risco, estariam relacionados a baixo ou alto risco. O objetivo deste trabalho foi determinar a frequência relativa de TLC nos pacientes com CDT, e se a TLC numa análise multivariada de fatores de risco poderia influenciar no estadiamento tumoral e indiretamente no prognóstico desta doença.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado estudo de coorte histórica (retrospectiva) englobando um período de 10 anos, compreendido entre julho de 1999 e maio de 2009, através da análise de laudos anatomopatológicos e prontuários de 54 pacientes, com diagnóstico de CDT, submetidos à tireoidectomia total, nos quais constavam os seguintes dados: gênero, idade ao diagnóstico, diâmetro tumoral, achados de cápsula tumoral, invasão extratireoidiana, multifocalidade, metástase locorregional, padrão histológico, presença de tireoidite linfocitária crônica e metástase à distância; sendo estes os critérios de inclusão para o presente estudo. Dois prontuários foram excluídos por não apresentarem dados completos. O material utilizado foi obtido dos arquivos de Clínica Privada e Laboratório de Anatomia Patológica.

Estes prontuários e laudos foram separados em dois grupos: o primeiro com diagnóstico de CDT, e o segundo de CDT associado à TLC. Todos os pacientes foram submetidos à tireoidectomia total, com ou sem o esvaziamento cervical e radioiodoterapia. O esvaziamento cervical foi indicado para aqueles que apresentaram acometimento linfonodal clínico, suspeito em achado pré-operatório ultrassonográfico ou descobertos no intraoperatório.

O diagnóstico de CDT, e suas variantes, foi baseado nos critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde de 2004 modificada^{2,6}. Definiu-se TLC como a presença de infiltração linfocitária, variando desde ilhas no próprio tumor ou ao seu redor, até grandes infiltrações, incluindo centros germinativos²³. Pacientes com a clássica Tireoidite de Hashimoto (TH) também foram incluídos no estudo como portadores de tireoidite linfocitária.

A análise do material obtido nas tireoidectomias foi realizada por 4 patologistas da mesma equipe, através de avaliação macroscópica e microscópica. Esta última por

meio de lâminas de bloco de parafina, em cortes histológicos corados pela técnica de hematoxilina-eosina, usando microscópio eletrônico.

A variável metástase à distância foi avaliada após cirurgia por meio de pesquisa de corpo inteiro com iodo radioativo.

O estadiamento tumoral (Tabela 1) e a estratificação de risco (Tabela 2) foram avaliados de acordo com a classificação do *American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Tumor Nodes Metastasis (TNM)*^{24,25}.

Variáveis comuns aos grupos CDT e CDT + TLC foram analisadas estatisticamente para observar se havia diferença entre ambas.

Para gerenciamento do banco de dados, execução dos cálculos estatísticos, e elaboração de tabelas e gráficos, utilizou-se o software Microsoft Excel® versão 2003. A metodologia do teste *t* de *Student* foi usada para comparar os grupos quanto às variáveis quantitativas idade e diâmetro tumoral. Para a associação das variáveis qualitativas: gênero, invasão extratireoidiana, cápsula tumoral, multifocalidade, metástases à distância, metástases locorregionais, padrão histológico e estadiamento foi aplicado o teste

Qui-quadrado. Em todos os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da instituição sob número 057/09.

RESULTADOS

Todos os prontuários eram de pacientes portadores de carcinoma papilífero. Destes, 17 casos (33%) tinham CDT em associação com TLC, e 35 (67%) eram CDT, sem concomitância com TLC ($p=0,01$) (Tabela 3). Nenhum caso de carcinoma folicular foi encontrado.

As idades variaram de 14 a 80 anos, com média de 45,9 anos. Houve um caso de CDT em adolescente de 14 anos feminina. No grupo CDT + TLC, o caso com menor idade ocorreu em uma mulher com 22 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade (Tabela 4). No grupo CDT o diâmetro tumoral variou de 0,3 a 6 cm, já no grupo CDT + TLC o diâmetro tumoral foi menor, 0,4 a 3,5 cm ($p=0,8$) (Tabela 4).

O microcarcinoma, tumor menor que 1cm, foi um achado mais frequente no grupo CDT+TLC, quando

Tabela 1. Classificação TNM para câncer de tireoide

T (TUMOR)	N (METÁSTASES LINFONODAIS)	M (METÁSTASES DISTANTES)
T1 ≤ 2 cm (T1a ≤ 1cm T1b 1-2 cm)	N0 ausentes	M0 ausentes
T2 2-4 cm	N1a metástases no nível VI	M1 metástases distantes
T3 > 4cm limitado à tireoide ou com invasão extratireoidiana mínima	N1b metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior	
T4a invasão de subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou recorrente laríngeo		
T4b invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais		
Tx tamanho desconhecido sem invasão extratireoidiana	Nx linfonodos não avaliados	Mx não avaliado

TNM: Classificação proposta pelo American Joint Committee on Cancer (2002).

Tabela 2. Estadiamento dos tumores diferenciados de tireoide.

Estágio	< 45 anos	≥ 45 anos
Carcinoma papilar ou folicular		
I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0
III	-	T3, N0, M0
T1/T2/T3, N1a, M0		
IV A	-	T4a, qualquer N, M0
T1/T2/T3, N1b, M0		
IV B	-	T4b, qualquer N, M0
IV C	-	Qualquer T, qualquer N, M1

Classificação proposta pelo American Joint Committee on Cancer (2002).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes, segundo presença de TLC (tireoidite linfocitária crônica).

Presença de TLC (tireoidite linfocitária crônica)	Número de pacientes	%	IC (95%)
Sim	17	32,69	(19,94 - 45,44)
Não	35	67,31	(54,56 - 80,06)
Total	52	100,00	

($\chi^2 = 6,23$; gl = 1; $p = 0,0126$)

Tabela 4. Comparação dos grupos com relação à idade dos pacientes e ao diâmetro do tumor.

	Grupo Idade(anos) Diâmetro(cm)		
	N	Média	Média
CDT	35	43;1 (14-80)	1,4(0,3-6)
CDT + TLC	17	51;3(22-76)	1,3(0,4-3,5)
Total	52	45;9(14-80)	1,33(0,3-6)

Idade: ($p = 0,1$); Diâmetro de tumor: ($p = 0,8794$). Comparação através do teste t de Student.

TLC: tireoidite linfocitária crônica; CDT: Carcinoma diferenciado de tireoide; CDT + TLC: carcinoma diferenciado de tireoide associado à tireoidite linfocitária crônica.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes com CDT (carcinoma diferenciado da tireoide) segundo microcarcinoma e presença de TLC (tireoidite linfocitária crônica).

Microcarcinoma	Presença de TLC		Total
	Não	Sim	
Não	17 (48,6%)	6 (35,3%)	23 (44,2%)
Sim	18 (51,4%)	11 (64,7%)	29 (55,8%)
Total	35 (100,0%)	17 (100,0%)	52 (100,0%)

($\chi^2 = 0,37$; gl = 1; $p = 0,54407$)

comparado ao grupo CDT: 11 (64,7%) e 18 (51,4%), respectivamente ($p=0,5$) (Tabela 5).

Os resultados da análise multivariada são apresentados na Tabela 6.

A distribuição por diâmetro tumoral, dentro de cada grupo, foi de 28 casos (80%) menores ou iguais a 2 cm no grupo CDT, e 12 (70,6%) no CDT + TLC; 6 casos (17,1%) maiores que 2 cm e menores ou iguais a 4cm no grupo CDT, e 5 (29,5%) no CDT + TLC. Houve apenas um caso no qual o tumor era maior do que 4cm, este ocorreu no grupo CDT. Não houve diferença significativa entre os grupos CDT e CDT + TLC em relação ao maior diâmetro do tumor.

Nos grupos CDT e CDT + TLC houve diferença apenas proporcional quanto à presença ou ausência de cápsula. No grupo CDT, 37,1% dos pacientes apresentavam

cápsula, enquanto no CDT + TLC, 29,4% eram encapsulados ($p=0,5$).

Observa-se um predomínio de multifocalidade no grupo CDT + TLC, não sendo essa diferença significativa.

Nos pacientes com CDT + TLC, verificou-se uma frequência maior de invasão extratireoidiana (17,1% vs 23,5%), porém com menor proporção de metástases locorregionais (17,7% vs 20%) comparados àqueles sem TLC ($p=0,8$). Nenhum paciente desta amostra apresentou metástase à distância.

Quanto à distribuição dos carcinomas segundo o padrão histológico, 39 casos (75%) eram CDT clássico e 13 casos corresponderam às suas variantes. Verificou-se o predomínio da variante folicular, 12 casos (23,1%), havendo apenas um caso (1,9%) de variante células oxifílicas, que ocorreu no grupo CDT ($p=0,6$) (Tabela 6).

Houve predomínio do gênero feminino, 48 casos (92,3%), e 4 casos (7,7%) do gênero masculino. No grupo CDT, 32 (91,4%) eram do gênero feminino, e no CDT + TLC, 16 (94,1%) eram do gênero feminino, apresentado apenas 1(5,9%) caso do gênero masculino ($p=0,8$).

Em ambos os grupos predominaram os estádios iniciais I e II, sem diferença estatisticamente considerável (Tabela 7).

DISCUSSÃO

Desde sua primeira publicação, a relação entre CDT e TLC é controversa, tendo sido largamente debatida na literatura, com resultados que variam entre aqueles que não comprovam a associação²⁶ e outros nos quais ela fica evidente^{17-21,27}. Em muitas dessas séries o carcinoma papilífero era o padrão histológico predominante, assim como no presente trabalho. Em 32,69% dos casos houve a associação de TLC com o CDT, dado que coincide com os achados da literatura.

É uma questão incerta se a tireoidite coexistente pode ser causa ou consequência do carcinoma tireoidiano, e se influencia seu estadiamento e indiretamente o prognóstico.

Acredita-se que a TLC induz transformação maligna por favorecer a mitose e proliferação do epitélio folicular via necrose celular, causada pela infiltração crônica de linfócitos e estimulação tireoidea hormonal, ou por desorganização parcial da vigilância auto-imune antitumoral¹⁸. Por outro lado, alguns autores consideram o processo de infiltração linfocitária como de natureza imunológica benigna; desta maneira inferindo que a TLC não seria uma lesão pré-maligna, e sim um mecanismo auto-imune envolvido na patogênese do CDT²⁸. Um prognóstico melhor do CDT tem sido reportado quando está associado à TLC²⁹.

Nesta análise não se observou diferença significativa entre os grupos CDT e CDT + TLC em relação ao diâmetro tumoral, embora trabalhos comprovem a associação da

Tabela 6. Comparação entre os grupos CDT e CDT + TLC em relação às variáveis tumorais e variáveis do paciente.

Variáveis do tumor		CDT n (%)	CDT + TLC n (%)	TOTAL n (%)	Comparação entre CDT com e sem TLC (p)*
Diâmetro tumoral	≤ 2 cm	28 (80%)	12 (70,6%)	40 (76,9%)	0,48878
	> 2 e ≤ 4 cm	6 (17,1%)	5 (29,4%)	11 (21,2%)	
	> 4 cm	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Cápsula tumoral	Ausente	22 (62,9%)	12 (70,6%)	34 (65,4%)	0,58253
	Presente	13 (37,1%)	5 (29,4%)	18 (34,6%)	
Multifocalidade	Não	25 (71,4%)	9 (52,9%)	34 (65,4%)	0,31548
	Sim	10 (28,6%)	8 (47,1%)	18 (34,6%)	
Invasão extratiroideiana	Não	29 (82,9%)	13 (76,5%)	42 (80,8%)	0,86257
	Sim	6 (17,1%)	4 (23,5%)	10 (19,2%)	
Metástase à distância	Não	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)	-
	Sim	-	-	-	
Metástase locorregional	Não	28 (80%)	14 (82,4%)	42 (80,8%)	0,86257
	Sim	7 (20%)	3 (17,7%)	10 (19,2%)	
Padrão histológico	Papilífero padrão clássico	25 (71,4%)	14 (82,4%)	39 (75%)	0,60943
	Papilífero variante folicular	9 (25,7%)	3 (17,7%)	12 (23,1%)	
	Papilífero variante oxifílica	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Variáveis do paciente					
Gênero	Feminino	32 (91,4%)	16 (94,1%)	48 (92,3%)	0,83105
	Masculino	3 (8,6%)	1 (5,9%)	4 (7,7%)	
Idade em anos	< 45 anos	17 (48,6%)	4 (23,5%)	21 (40,4%)	0,15412
	≥ 45 anos	18 (51,4%)	13 (76,5%)	31 (59,6%)	

*Associação entre as variáveis feita através do teste Qui-quadrado. CDT: Carcinoma diferenciado de tireoide. CDT + TLC: Carcinoma diferenciado de tireoide associado à tireoide linfocitária crônica.

Tabela 7. TNM em pacientes com CDT com e sem TLC.

	CDT com TLC (n = 17)	CDT sem TLC (n = 35)	P
Classificação TNM			
Estágio I	11 (26,8%)	30 (73,2%)	NS
Estágio II	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Estágio III	1 (50%)	1 (50%)	
Estágio IV a	3 (50%)	3 (50%)	

CDT: Carcinoma Diferenciado de Tireoide, TLC: Tireoidite Linfocitária Crônica, P = NS: estatisticamente não significativo, TNM: Classificação proposta pelo American Joint Committee on Cancer (2002).

TLC aos tumores em estádios iniciais³⁰. Outros autores também não encontraram associação significativa comparando multifocalidade, idade e gênero entre pacientes com e sem infiltração linfocitária²⁷. Um estudo identificou que 30% dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide tinham TLC coexistente. Porém, o melhor prognóstico relatado estaria mais associado a um efeito protetor mínimo, pelo

fato de ser mais comum em pacientes jovens do gênero feminino³¹. Trabalhos têm demonstrado menor incidência de metástases à distância e recorrência da doença nos pacientes com TLC associada²⁹.

Considera-se de melhor prognóstico os microcarcinomas e tumores encapsulados, como médio prognóstico as variantes clássica e folicular, e de pior prognóstico as variantes de células altas e células colunares⁸. Embora com resultados estatisticamente não significativos, encontrou-se neste estudo 64,7% microcarcinomas no grupo CDT + TLC vs 51,4% no grupo CDT.

Apesar de a associação entre TLC e CDT ter sido amplamente demonstrada em muitos trabalhos, permanecem ainda incertos os seguintes aspectos:

1. Estes dois distúrbios da tireoide dividem uma etiologia comum?
2. A presença da TLC afeta o comportamento biológico do CDT?
3. Os infiltrados linfocitários crônicos representam uma resposta imune do hospedeiro ao tumor ou uma ocorrência isolada?

Estudos com maiores amostragens e com seguimento de longo tempo serão necessários para elucidar melhor estes aspectos.

No entanto, estes autores acreditam que os casos CDT+TLC possuem baixo risco e bom prognóstico, uma vez que a maioria destes pacientes foram estadiados como iniciais, implicando numa teoria “protetora” do infiltrado linfocitário.

CONCLUSÕES

1. A TLC associada ao CDT ocorreu em 17 (33%) dos 52 pacientes com carcinomas diferenciados da tireoide.
2. A presença de TLC não influenciou o estadiamento tumoral dos pacientes com CDT.
3. Não houve diferença estatística entre as variáveis: idade, gênero, padrão histológico, diâmetro tumoral, metástase locorregional e à distância, invasão extratireoidiana, multifocalidade e presença de cápsula tumoral, nos grupos com e sem TLC.
4. Considerando os fatores de riscos em conjunto, a maioria dos casos CDT+TLC foram estadiados como iniciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maia Ana Luiza, Ward Laura S., Carvalho Gisah A., Graf Hans, Maciel Rui M.B., Maciel Léa M. Zanini et al. Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2007 July [cited 2009 Oct 25]; 51(5):867-893. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000500010&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302005000500010.
2. Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2007. p.997-1068.3
3. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988 Dec; 104(6):947-53. PubMed PMID: 3194846.
4. Golbert Lenara, Wajner Simone Magagnin, Rocha Andreia Possatti da, Maia Ana Luiza, Gross Jorge Luiz. Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2005 Oct [cited 2009 Oct 25]; 49(5): 701-710. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000500010&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302005000500010.
5. Ward Laura S., Assumpção Lígia V.M.. Câncer diferenciado da tireoide: fatores prognósticos e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2004 Feb [cited 2009 Nov 16]; 48(1): 126-136. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000100014&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302004000100014.
6. Delellis RA, Williams ED. Tumours of thyroid and parathyroid. In: Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics-Tumors of Endocrine Organs*. World Health Organization. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004. p.49-134.
7. Ward Laura S., Marrone Marília, Camargo Rosalinda Y., Watanabe Tomoko, Tincani Alfio J., Matos Patrícia S. et al. Câncer diferenciado da tireoide de baixo risco: revisão do estado atual da literatura e proposta de conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2006 June [cited 2009 Oct 25]; 50(3): 550-557. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000300019&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302006000300019.
8. Medeiros-Neto Geraldo. Carcinoma papilífero da Tireoide: uma Hidra de sete cabeças?. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2003 June [cited 2009 Oct 25]; 47(3): 203-204. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000300001&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302003000300001.
9. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Aug; 71(2):414-24. PubMed PMID: 2380337.
10. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4):1447-63. PubMed PMID: 11297567.
11. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997; 79(12):2414-23. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/73502966/PDFSTART>
12. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979; 15(8):1033-41. PubMed PMID: 510341.
13. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987; 102(6):1088-95. PubMed PMID: 3686348.
14. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114(6): 1050-8.
15. Rosário Pedro Wesley S., Barroso Álvaro Luís, Padrão Eduardo Lanza, Rezende Leonardo Lamego, Purisch Saulo. Estadiamento do carcinoma diferenciado de tireoide pela classificação AJCC/TNM. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2004 Aug [cited 2009 Nov 09]; 48(4): 575-576. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000400021&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302004000400021.
16. Rosário Pedro Wesley S. do. Classificação do carcinoma diferenciado de tireoide baseada no prognóstico. Qual e quando usar?. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2004 Aug [cited 2009 Nov 08]; 48(3): 427-428. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000300017&lng=en. doi: 10.1590/S0004-27302004000300017.
17. Roberti Alexandre, Andrade Sobrinho Josias de, Denardin Odilon Victor Porto, Rapoport Abrão. Concomitância da tireoidite de Hashimoto e o carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev. Col. Bras. Cir.* [serial on the Internet]. 2006 Dec [cited 2009 Nov 08]; 33(6): 345-349. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912006000600003&lng=en. doi: 10.1590/S0100-69912006000600003.
18. Olguín MS, Nebel E, Moloeznik L, Quiroga S, Chiganer G, García MG, et al. [Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma]. *Rev bras cir cabeça pescoço*. Jul.-Set. 2008; 37(3):132-136. Spanish. LILACS Id: 508201
19. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb; 84(2):458-63. PubMed PMID: 10022401. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/84/2/458>
20. Maceri DR, Sullivan MJ, McClatchney KD. Autoimmune thyroiditis: pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope*. 1986 Jan; 96(1):82-6. PubMed PMID: 3484533
21. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998 Mar; 8(3):197-202. PubMed PMID: 9545105
22. Camboim D C, Figueirôa VMSM, Lima DNO, Abreu-e-Lima P, Abreu-e-Lima MCC. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *J*

-
- Bras Patol Med Lab. [serial on the Internet]. 2009 Feb [cited 2009 Nov 09]; 45(1): 75-82. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100012&lng=en. doi: 10.1590/S1676-24442009000100012.
23. Ronald A, DeLellis MD. O sistema endócrino. In: Robbins SL, Cotran, Kumar, editors. *Patologia: Estrutural e Funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.p 1003-75.
24. Sobin LH, Gospodarowicz, Wittekind CH, TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer. 7th ed. New Jersey: Jhon Wiley & Sons, 2007. Head and Neck Tumors; p 22-62.
25. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. PMID:19860577
26. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimotos thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg*. 1985;70(3):205-9. PubMed PMID:3841752
27. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis modifies the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol*. 2008 Mar;33(1):1-5. PubMed PMID:18277374
28. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10(2):141-6. PubMed PMID:12075407
29. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3421-4. PubMed PMID:8530576
30. Schäffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28(10): 838-44. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119106450/PDFSTART>
31. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. 2001 May;25(5):632-7. PubMed PMID: 1136999.