

REVIEW ARTICLE

**CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREÓIDE E TIREOIDITE DE HASHIMOTO**

Jonathan Ferreira Brito<sup>1</sup>; Tiago Rodrigues Cavalcante<sup>2</sup>; Reginaldo Maia Junior<sup>3</sup>

**RESUMO**

O Carcinoma Papilífero de Tireóide é a neoplasia maligna mais comum da glândula tireóide. Sua associação com a Tireoidite de Hashimoto é reconhecida e investigada há seis décadas e muitos fatores dessa relação permanecem inexplicados. O objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre o Carcinoma Papilífero de Tireóide e a Tireoidite de Hashimoto. Foi realizada revisão integrativa de artigos que objetivavam compreender essa relação sob qualquer aspecto, fosse ele epidemiológico, histopatológico ou clínico. Foram avaliados 8 estudos no total e observado que todos compararam pacientes com ambas as condições e pacientes que apresentavam somente o câncer. Uma média de 33,3% dos pacientes com o carcinoma também apresentaram a tireoidite. Neste grupo a média de idade foi de 44,8 anos, houve uma predominância de 92,6% de pacientes do sexo feminino e dentre as variantes histológicas do carcinoma, a multicêntrica foi a mais associada à presença da tireoidite. Além disso foi observado uma tendência a tumores de menor diâmetro e menos invasivos. Há uma relação importante entre as duas doenças e uma origem ainda indeterminada para essa associação.

**PALAVRAS CHAVE:** Tireoidite; Doença de Hashimoto; Câncer de Tireóide

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins;

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins;

<sup>3</sup> Cirurgião de Cabeça e Pescoço e Professor na Universidade Federal do Tocantins na disciplina Saúde do Adulto

## **PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

### **ABSTRACT**

Papillary Thyroid Carcinoma is the most common malignant neoplastic disease of the thyroid gland. Its association with Hashimoto's Thyroiditis is well known and has been studied for six decades. Many factors of this association remain unexplained. The main objective is to evaluate the association between the papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. It was held an integrative review of articles whose goal was to research this association under epidemiological, histopathological or clinical aspects. There were 8 studies evaluated and in all of them, patients with both conditions were compared with patients with the cancer only. An average of 33,3% of the patients with the carcinoma were also diagnosed with Hashimoto's thyroiditis. On the group with both diseases the average age of diagnosis was 44,8 years old, there was a predominance of 92,6% of female patients, and among the histological variations of the carcinoma, the multicentric variation was the most present in association with Hashimoto's thyroiditis. In addition, it was observed a tendency of smaller and less invasive tumors. There's a significant relation between both diseases and the origins of this relation are still unknown completely.

**KEYWORDS:** Thyroiditis; Hashimoto's Disease; Thyroid Cancer

## INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide é a neoplasia endócrina mais comum (INCA, 2002), sendo o carcinoma papilífero a neoplasia maligna mais comum a se originar em tecido tireoidiano (GIRARDI et al., 2013). Sua incidência é estimada nos EUA em 30 a 60 casos por milhão de habitantes anualmente, média compatível com a média global (MACIEL, 1998). Apesar de serem considerados valores pequenos, especialmente se comparados com outras modalidades de carcinoma maligno – os carcinomas de tireóide representam 1% da incidência de neoplasias na população mundial (SEFERIN et al., 2013) – esta incidência tem aumentado muito nos últimos anos como demonstrado por Coeli (2005). Este aumento pode estar associado a avanços tecnológicos que permitem um diagnóstico precoce e essa hipótese é corroborada por estudos que demonstram um aumento na incidência mas uma redução na mortalidade global por carcinoma de tireóide, o que por sua vez é um fator associado diretamente ao diagnóstico precoce (COLONNA, 2002). Apesar da relativa alta incidência, a sobrevida média global dos pacientes diagnosticados é de 95%, sendo o carcinoma papilífero

reconhecidamente pouco invasivo e bem diferenciado (COELI, 2005).

A Tireoidite de Hashimoto por sua vez é a principal causa de hipotireoidismo em áreas onde não há deficiência de iodo (CAMBOIM et al., 2009). É doença auto-imune associada a incapacidade de linfócitos T de destruir clones de linfócitos sensibilizados por antígenos tireoidianos (SEFERIN et al., 2013), gerando destruição imunomediada de folículos tireoidianos. É um distúrbio que afeta mais frequentemente mulheres que homens, numa proporção de 5:1, e a prevalência aumenta com a idade. (BRENTA et al., 2013).

Já desde a década de 1950 com o estudo de Dailey et al. (1955), é conhecida a associação entre as duas entidades e desde então busca-se compreender as bases histopatológicas que sustentam tal relação e quais as consequências que essa relação gera no âmbito do oferecimento de melhores possibilidades diagnósticas e terapêuticas aos pacientes acometidos por ambas as patologias. O presente artigo tem, portanto, o objetivo de, através de revisão integrativa, condensar os conhecimentos obtidos por

pesquisadores a fim de compreender globalmente essa relação.

## MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos originais em plataforma LILACS/SciELO com as palavras-chave “papilífero” “hashimoto” e o operador booleano “AND” a fim de restringir a busca a textos que abordassem sob qualquer aspecto, seja ele histopatológico, epidemiológico ou clínico, a relação entre as duas entidades clínicas, a saber, o Carcinoma Papilífero de Tireóide (CPT) e a Tireoidite de Hashimoto (TH). Essa abordagem foi o único critério de inclusão utilizado. Após seleção e leitura dos artigos, foi realizada uma catalogação das variáveis utilizadas e aquelas que fossem comuns a dois ou mais artigos foram comparadas. As variáveis não compartilhadas foram compiladas e foram devidamente citadas neste estudo quando houve significância estatística. Após definição dos resultados, foi realizada análise crítica dos estudos selecionados e seus respectivos resultados

## RESULTADOS

Foram encontrados 21 artigos e após avaliação preliminar dos resumos dos textos, foram selecionados 8, que preenchiam adequadamente o critério de inclusão, sendo excluídos 3 por duplicidade e 10 por não possuírem como escopo o estudo da relação entre carcinoma papilífero de tireóide e Doença de Hashimoto. Todos os trabalhos selecionados constituem estudos transversais retrospectivos com pequenas variações individuais em seus métodos, essencialmente no que diz respeito à forma de obtenção dos valores da variáveis analisadas.

Os oito estudos selecionados buscaram pacientes com diagnóstico de CPT e avaliaram a presença de TH associada. A partir daí definiram-se dois grupos: os pacientes com CPT isolada, ou seja, sem TH; e os pacientes com CPT + TH concomitante. Por fim, esses dois grupos foram comparados a partir da seleção de variáveis diversas.

Apenas as variáveis idade, sexo e a taxa de concomitância entre as doenças dentre os pacientes portadores do câncer estão presentes em todos os estudos. Em cinco, há avaliação da variante histológica do CPT; Em quatro, há comparação quanto ao diâmetro do tumor; A necessidade de

linfadenectomia por invasão linfonodal e ocorrência de invasão neurovascular foram considerados em dois dos estudos; e as variáveis: estágio clínico do CPT; estadiamento pelos parâmetros N e M; presença de cápsula; e expressão do fator de transcrição FOXP3 foram, cada qual, avaliadas em somente um estudo.

A porcentagem média entre todos os trabalhos avaliados da presença de TH em pacientes diagnosticados com CPT foi de 33,3% com máximo de 42,5% e mínimo de 25%.

Quanto à idade, não houve diferença significativa entre os dois grupos. A média de idade do grupo de pacientes que apresentou somente o CPT, dentre todos os estudos, foi de 44,3 anos. Os pacientes com CPT + TH tiveram uma média de idade de 44,8 anos.

Quanto ao sexo, foi observada uma predominância do sexo feminino com 81,7% dos casos de CPT isolado. Em 92,6% dos casos de concomitância, as pacientes eram do sexo feminino.

A variante histológica foi comparada entre os dois grupos mas somente Seferin et al. (2013) observou significância estatística entre os dois grupos quanto ao acometimento da

variante multicêntrica do CPT, que seria a variante mais associada à presença da TH. Os demais autores relataram uma possível tendência quanto a essa associação, sem no entanto estabelecer uma significância estatística sólida.

O diâmetro do tumor foi comparado em 4 dos estudos e em todos foi observado a associação entre tumores de menor diâmetro em pacientes que apresentam ambas as condições clínicas, mas somente Cordioli et al. (2013) demonstrou estatisticamente a relevância desses valores.

Percebeu-se uma tendência à multifocalidade em tumores associados à TH e no trabalho realizado por Cordioli et al. (2013), essa diferença foi estatisticamente significativa. A invasão neurovascular foi identificada como razoavelmente menor em pacientes CPT + TH, mas não se pode afirmar a existência de uma associação direta. Já a invasão linfonodal foi buscada em dois estudos e em ambos foi observada uma maior necessidade de linfadenectomia por invasão linfonodal no grupo de pacientes CPT + TH.

Apenas Girardi et al. (2015) realizou o estadiamento TNM dos tumores avaliados e avaliação de

estágio clínico da doença. Foi observada uma tendência a estágios mais precoces de evolução, com T1, N0 e M0 mais prevalentes no grupo CPT + TH e estádios T2, T3, T4, N1a, N1b e M1 mais prevalentes em pacientes com CPT isolada. Além disso 80,4% dos pacientes CPT + TH encontravam-se em estágio clínico I, contra 67,2% dos pacientes CPT isolado.

Camboim et al.(2009) decidiu considerar a presença de cápsula, observando que em pacientes com CPT sem TH, 50% dos tumores eram encapsulados, e em pacientes com CPT + TH apenas 16,7% do tumores apresentavam cápsulas. O teste de Fischer demonstrou a significância estatística desses valores.

Neves Junior et al. (2013), por sua vez buscou a associação entre a expressão do fator de transcrição FOXP3 e a relação entre o CPT e a TH e concluiu que o fator de transcrição está igualmente distribuído entre pacientes com CPT isolada e pacientes com CPT + HT.

## DISCUSSÃO

Os estudos avaliados reforçam a noção de uma associação significativa

entre o CPT e a TH e de que ela representa uma maior chance de um prognóstico satisfatório e uma neoplasia menos invasiva. Diversos estudos como os de Loh et al.(1999) e Kashima et al.(1998) apresentam esta mesma noção otimista quanto à concomitância diagnóstica. Nesses estudos houve ainda o acompanhamento a longo prazo dos pacientes a fim de avaliar a taxa de recorrência do CPT, que foi avaliada como menor nos grupos CPT + TH. Essa variável não foi avaliada em nenhum dos estudos selecionados. Apesar de ainda existir certo debate quanto a este tema, com autores afirmando não haver diferença no prognóstico de pacientes CPT + TH (MUZZA et al., 2010), a hipótese inicial tem mais força, e todos os estudos avaliados nesta revisão a corroboram.

Um debate importante no meio científico diz respeito à origem desta associação. Nesse âmbito é importante recordar o papel de fatores imunológicos na gênese da neoplasia. O papel da inflamação na carcinogênese é notório e o microambiente tumoral é, por natureza, inflamatório (MAITRA; ABBAS, 2004). Este fato pode nos direcionar para a ideia de que o CPT nos casos de associação com a TH tem

sua gênese na própria TH. Vários estudos debatem esse assunto, mas não há conclusões definitivas. Existem sim, diversos marcadores tumorais como Gal-3, Hbme-1, Fn-1 e P63, que podem ter relação causal na associação entre as duas patologias como demonstrado por Prasad et al. (2004 apud SEFERIN et al., 2013). Tais marcadores podem atuar em diversos processos que se alterados promovem a carcinogênese, como a regulação da apoptose, por exemplo. Além disso, há uma associação já bem definida entre a apresentação de CPT + TH em pacientes com TH que expressam os oncogenes RET/PTC-1 e RET/PTC-3 (RHODEN et al., 2006 apud ALCANTARA-JONES et al., 2015)

Dentre os estudos revisados, apenas Neves Junior et al. (2015) buscou respostas dentro desta linha de pesquisa através da busca do FOXP3 – um fator de transcrição com papel ainda indefinido no desenvolvimento de alguns tipos de neoplasia, incluindo o CPT– nos dois grupos de pacientes a fim de encontrar um ponto de partida para compreender a diferença a nível celular entre o CPT isolado e o CPT + TH. Apesar do resultado não demonstrar diferenças entre os dois grupos indicando que a expressão do

FOXP3 está associado ao CPT independentemente da presença da TH, esse estudo representa um passo na busca pela compreensão desta relação.

A predominância do gênero feminino é condizente com a epidemiologia de ambas as doenças (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004), o que possivelmente gerou dificuldades na realização de uma análise comparativa entre a incidência por gênero entre os dois grupos de pacientes, já que a amostra de pacientes do gênero masculino em todos os estudos foi muito reduzida.

A variante histológica multicêntrica do CPT foi a mais observada em todos os estudos revisados que se propuseram a analisar essa variável. Esse dado tem muita relevância por ter sido pouco abordado em estudos internacionais e pode guiar futuras investigações quanto à origem dessa associação.

## CONCLUSÃO

Observa-se uma relação clara entre as duas doenças estudadas. Existem, no entanto diversas incertezas na fundamentação de tal relação. Os estudos revisados corroboram em sua

maioria as noções já obtidas no meio científico no que se diz respeito a essa associação. A possibilidade da definição de um novo subtipo de CPT no futuro – aquele associado à TH – apresenta-se como bastante concreta por existirem características que diferenciam significativamente a evolução clínica do CPT isolado e do CPT + TH. No entanto, na prática clínica pouco ou nada muda. Não há estudos descrevendo possibilidades terapêuticas diferenciadas ou adaptadas a esse tipo de caso e tanto os métodos diagnósticos quanto os tratamentos descritos na literatura para o CPT são eficazes independente da presença da TH, que claro, estando presente exige abordagem apropriada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALCANTARA-JONES, D. M. de et al. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. *Radiol. Bras.*, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 148-153, jun. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842015000300006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842015000300006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.
2. BRENTA, G. et al. (Comp.). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 57, n. 4, p. 265-291, jun. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302013000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em 01 maio 2016.
3. CAMBOIM, D. C. et al. Carcinoma papilífero da tireóide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 75-82, fev. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442009000100012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100012&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.
4. CAMPOS, L. A. A. F. et al. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 78, n. 6, p. 77-80, dez. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942012000600013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942012000600013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.

5. COLONNA, M. et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer*. Bruxelas, v. 38, n. 13, p. 1762-1768, set. 2002. Disponível em:  
<[http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(02\)00110-7/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(02)00110-7/abstract)>. Acesso em 01 maio 2016.
6. CORDIOLI, M. I. C. V. et al. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 445-449, ago. 2013. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302013000600006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000600006)>. Acesso em: 01 maio 2016.
7. DAILEY, M. E. et al. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch. Surg*. Chicago, v. 70, n. 2, p. 291-7, fev. 1955. Disponível em  
<<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=552187>>. Acesso em: 01 maio 2016.
8. GIRARDI, F. M.; BARRA, M. B.; ZETTLER, C. G. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease?. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 81, n. 3, p. 283-287, jun. 2015. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942015000300283&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942015000300283&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.
9. INCA. Ronaldo Corrêa Ferreira da Silva (Ed.). Câncer de Tireóide. *Revista Brasileira de Cancerologia*, São Paulo, v. 48, n. 2, p.181-185, abr. 2002. Trimestral. Disponível em:  
<[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_48/v02/pdf/conduas1.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/pdf/conduas1.pdf)>. Acesso em 01 maio 2016.
10. KASHIMA, K. et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. New Rochelle, NY, v. 8, n. 3, p. 197-202, mar. 1998.
11. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.. *Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
12. 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. 458-463, mar. 1999. Disponível em:

<<http://press.endocrine.org/doi/ref/10.1210/jcem.84.2.5443>>. Acesso em 01 maio 2016

13. MACIEL, R. M.B.. Carcinoma diferenciado da tireóide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 299-305, ago. 1998.

Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27301998000400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301998000400011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 12 maio 2016.

14. MAITRA, A.; ABBAS, A. K. O Sistema Endócrino. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.. *Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

15. MUZZA, M. et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol.*, Oxford, v. 72, n. 5, p. 702-708, mai. 2010. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x/epdf>>. Acesso em 03 maio 2016.

16. NEVES JUNIOR, M. P. et al. Carcinoma papilífero da tireóide e suas variantes histológicas associados à

tireoidite de Hashimoto. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, p. 389-393, out. 2009. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442009000500008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000500008&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.

17. NEVES JUNIOR, M. P. et al. FOXP3 expression in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 283-287, ago. 2013. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442013000400010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442013000400010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 maio 2016.

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

19. SEFERIN, M. R. et al. Associação entre tireoidite de Hashimoto e as várias formas de apresentação do carcinoma bem diferenciado da tireóide. *Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço.*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 98-101, abr. 2013.

Disponível em

<<http://www.sbccp.org.br/wp->

content/uploads/2014/11/REVISTA-  
SBCCP-42-2-artigo-07.pdf>. Acesso  
em 01 maio 2016.