A relação entre o tamanho tumoral e fatores prognósticos em 241 casos de carcinoma papilar da tireoide

The relation between tumoral size and prognostic factors in 241 cases of thyroid papillary carcinoma

Eduardo Cambruzzi[1], Karla Lais Pêgas[2], Alberto Salgueiro Molinari[3], Márcia Ribeiro Duarte[4], Márcio Balbinotti Ferrarii[5]

RESUMO

Introdução: O carcinoma papilar é a neoplasia mais frequente da tireoide. Em geral, corresponde a lesões indolentes, com excelente prognóstico em longo prazo. Os fatores prognósticos associados ao carcinoma papilar incluem idade, invasão neoplásica extratireoidiana e presença de metástases à distância. Os autores avaliam 241 casos de carcinoma papilífero da tireoide com o objetivo de estimar a relação entre o tamanho tumoral e fatores prognósticos nesta neoplasia. **Métodos:** No presente estudo, foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, topografia, tamanho tumoral, grau de diferenciação, variante histológica, multicentricidade, margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, capsular e extratireoidiana, estadiamento e presença de metástases nodais. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para verificar a associação entre o tamanho tumoral e as variáveis. **Resultados:** A idade média correspondeu a 53,22 anos, sendo encontrados 211 casos no sexo feminino (87,6%). O tamanho tumoral esteve associado a idade (p<0,001), sexo (p<0,001), invasão capsular (p<0,01), extensão neoplásica extratireoidiana (p<0,001), invasão neoplásica angiolinfática (p<0,02) e presença de metástases em linfonodos regionais (p<0,001), não existindo relação com grau e variante histológica (p>0,05). A presença concomitante de tireoidite de Hashimoto e hiperplasia nodular exibiu associação significante (p<0,001). **Conclusão:** No carcinoma papilífero, o tamanho tumoral representa um dos principais fatores morfológicos relacionados à invasão neoplásica capsular e angiolinfática, extensão extratireoidiana e metástases em linfonodos.

UNITERMOS: Glândula Tireoide, Doenças da Glândula Tireoide, Neoplasias da Glândula Tireoide, Carcinoma Papilar, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: *Papillary carcinoma is the most common cancer of the thyroid gland. In general the lesions are indolent with an excellent long-term prognosis. The prognostic factors associated with papillary carcinoma include age, extra-thyroid neoplastic invasion, and presence of distant metastases. Here the authors studied 241 cases of papillary thyroid carcinoma in order to estimate the relationship between tumor size and prognostic factors in this malignancy.* ***Methods:*** *The following variables were considered in this study: age; sex; topography; tumor size; differentiation grade; histological variant; multicentricity; surgical margins; angiolymphatic, capsular and extra-thyroid invasion; staging; and nodal metastasis. The Mann-Whitney test was used to determine the association between tumor size and the variables.* ***Results:*** *The mean age was 53.22 years, and 211 cases occurred in females (87.6%). Tumor size was associated with age (p <0.001), gender (p <0.001), capsular invasion (p <0.01), extra-thyroid neoplastic extension (p <0.001), angiolymphatic neoplastic invasion (p <0.02), and presence of regional lymph node metastases (p <0.001), with no relationship to grade and histological variant (p> 0.05). The concomitant presence of Hashimoto's thyroiditis and nodular hyperplasia were significantly associated (p <0.001).* ***Conclusion:*** *In papillary carcinoma, tumor size represents one of the main morphological factors related to capsular and angiolymphatic invasion, extra-thyroid extension, and lymph nodes metastases.*

KEYWORDS: *Thyroid gland, Thyroid Diseases, Thyroid Neoplasms, Papillary Carcinoma, Prognosis.*

INTRODUÇÃO

O carcinoma papilar de tireoide é definido como um tumor epitelial maligno com diferenciação para células foliculares. Compreende cerca de 70% de todas as neoplasias malignas da tireoide e acomete, em geral, mulheres (2,5:1) com uma idade média de 40 anos. Na apresentação clínica inicial, 60% dos casos exibem um tumor restrito à glândula, 38% apresentam metástases em linfonodos regionais, e 1 a 2% mostram metástases à distância. No grupo de tu-

[1] Doutor. Médico Patologista, Professor Adjunto. Universidade Luterana do Brasil.
[2] Mestre. Médico Patologista.
[3] Especialista. Cirurgia Endócrina.
[4] Especialista. Médico Patologista.
[5] Acadêmico de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.p58 58 29/03/2011, 14:32

mores restritos à glândula ou naqueles que apresentam metástases regionais, 5% a 10% dos pacientes apresentarão recorrência da doença (1, 2, 3, 4).

Devido à grande variação histológica, a Organização Mundial da Saúde classifica o carcinoma papilar em uma série de variantes histológicas, sendo o tipo usual (Figura 1), o microcarcinoma e a variante folicular as mais frequentes (1, 3, 4).

Em geral, a tireoidectomia total é indicada como o tratamento de escolha nos casos de carcinoma papilar, devido ao achado frequente de multifocalidade (cerca de 65% dos casos), e com o objetivo de reduzir a recorrência e/ou taxa de óbito nessa doença. A administração de tiroxina para supressão de TSH é considerada a melhor forma de controle de recidiva da doença. A linfadenectomia regional na presença de metástases é recomendada antes da administração de I^{131}. Um alto índice de recorrência ou pior prognóstico é encontrado em casos acometendo homens acima de 40 anos, em mulheres acima de 50 anos, na presença de tumores acima de 5cm ou com extensão neoplásica extratireoidiana, e na presença de metástases à distância (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Os autores revisam 241 casos de carcinoma papilar de tireoide com o objetivo de avaliar a associação entre o tamanho tumoral e fatores prognósticos nessa neoplasia.

MÉTODOS

Grupo de pacientes

O presente estudo transversal, analítico e retrospectivo avaliou 241 casos de carcinoma papilar da tireoide provenientes do laboratório de patologia do Grupo Hospitalar Conceição, previamente analisados entre 1995 e 2009, compreendendo um período de estudo igual a 177 meses. Todos os espécimes foram inicialmente fixados em formalina 10% e incluídos em parafina. A pesquisa foi aprovada pela comissão de ética do Hospital Conceição, sob o número de protocolo 09-184.

A avaliação microscópica de cada amostra (com cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura e corados por hematoxilina-eosina) possibilitou a confirmação dos casos de carcinoma papilar, tendo como base os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde. Todos os casos foram reavaliados por dois patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e os dados obtidos pelo estudo (razão do teste Kappa igual a +1). As amostras constituídas exclusivamente por esfregaços citológicos, os demais tipos de neoplasia primária da tireoide, os espécimes cirúrgicos de metástases para a tireoide, assim como as amostras de tireoidectomia obtidos por doenças não neoplásicas, foram excluídas do estudo.

Em cada caso, foram determinadas as seguintes variáveis: idade, sexo, topografia, tamanho tumoral, grau de diferenciação, variante histológica, presença de multicentricidade e cápsula, estado das margens cirúrgicas, presença de invasão neoplásica angiolinfática, capsular e extratireioidiana, estadiamento pela classificação TNM e à presença de metástases em linfonodos regionais. Nenhum paciente apresentava referências clínicas ou histológicas de metástases à distância no momento do tratamento inicial (M0 da classificação TNM).

Testes estatísticos

O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis propostas. Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5% ($p<0,05$). Para o processamento e análise dos dados coletados foi utilizado o *software* estatístico SPSS versão 17.0.

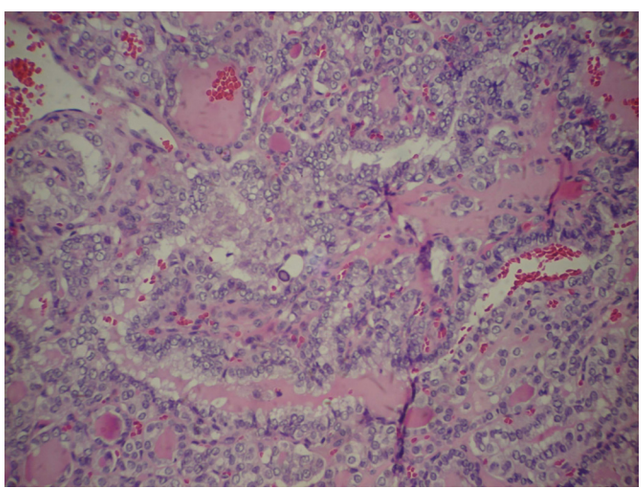


FIGURA 1 – Carcinoma papilar da glândula tireoide, de tipo usual, hematoxilina-eosina, 100x.

RESULTADOS

O presente estudo avaliou 241 casos distintos de carcinoma papilar de tireoide, determinando uma idade média de 53,22 anos (desvio-padrão de +/- 14,562) e uma mediana de 53 anos, sendo a idade mínima de 21 anos e a máxima de 92 anos. Houve uma prevalência de 87,6% no sexo feminino (n=211) e 12,4% no sexo masculino (n=30). O procedimento inicial de lobectomia correspondeu a 65 casos (27%), de tireoidectomia total a 170 casos (70,5%) e de istmolobectomia a 6 amostras (2,5%). O tamanho tumoral médio foi igual a 2,5cm (desvio-padrão de +/- 1,8665, e mediana igual a 3 cm), com a amostra variando entre 0,1cm e 13 cm. Em 55 casos da amostra (22,8%), foi realizada amostragem de linfonodos cervicais, havendo uma média de 10 linfonodos ressecados em cada caso. A Tabela 1 apresenta as variáveis estudadas.

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.p59d 29/03/2011, 14:32

TABELA 1 – Variáveis analisadas em 241 casos de carcinoma papilar de tireoide

VARIÁVEL		n – %
Idade	**21-30 anos**	15 – 6,22
	31-40 anos	32 – 13,28
	41-50 anos	50 – 20,75
	51-60 anos	75 – 31,12
	61-70 anos	41 – 17,01
	71-80 anos	18 – 7,47
	81-90 anos	7 – 2,91
	91-100 anos	3 – 1,24
Topografia	**Lobo direito**	55 – 22,8
	Lobo esquerdo	59 – 24,5
	Bilateral	26 – 10,8
	Istmo-lobar	8 – 3,3
	Não designado	93 – 38,6
Grau de diferenciação	**Bem diferenciado**	183 – 75,9
	Moderadamente diferenciado	46 – 19,1
	Pouco diferenciado	12 – 5,0
Variante histológica	**Usual**	157 – 65,1
	Folicular	38 – 15,8
	Microcarcinoma	33 – 13,7
	Encapsulada	4 – 1,7
	De células altas	4 – 1,7
	Esclerosante difusa	2 – 0,8
	Sólida	2 – 0,8
	Oncocítica	1 – 0,4
Presença de cápsula tumoral	**Encapsulada/parcialmente encapsulada**	146 – 60,6
	Não encapsulada	95 – 39,4
Invasão extratireoidiana	**Presente**	170 – 70,5
	Ausente	71 – 29,5
Invasão da cápsula tireoidiana	**Presente**	117 – 48,5
	Ausente	124 – 51,5
Multicentricidade	**Presente**	60 – 24,9
	Ausente	181 – 75,1
Invasão vascular	**Ausente**	179 – 74,3
	Presente	62 – 25,7
Margens cirúrgicas	**Livres**	208 – 86,3
	Comprometidas	33 – 13,7
Tamanho tumoral	**T1**	96 – 39,8
	T2	74 – 30,7
	T3	58 – 24,1
	T4	13 – 5,4
Metástases em linfonodos	**N0**	212 – 88
	N1	29 – 12
Processos associados	**Tireoidite de Hashimoto**	22 – 9,1
	Hiperplasia nodular da tireoide	42 – 17,4
	Tireoidite linfocítica crônica	42 – 17,4
	Adenoma folicular	5 – 2,8
	Tireoidite de Quervain	1 – 0,41

A relação entre o tamanho tumoral e as variáveis analisadas está demonstrada na Tabela 2.

Os tumores maiores que 2,5cm (média) foram mais comuns em pacientes acima de 40 anos e no sexo masculino. A associação entre o grau de diferenciação e o tamanho tumoral ou a presença de metástases em linfonodos regionais não foi significante ($p>0,05$). A ausência de cápsula tumoral esteve associada aos tumores pouco diferenciados ($p<0,05$). Não foi encontrada relação entre a variante histológica e o tamanho tumoral ($p>0,05$). A presença concomitante de tireoidite de Hashimoto e/ou hiperplasia nodular da tireoide exibiu associação significativa ($p<0,001$).

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.p60d 29/03/2011, 14:32

TABELA 2 – Carcinoma papilar de tireoide: associação entre as variáveis avaliadas

Variável	Tamanho tumoral – Valor de *p*
Sexo	< 0,001
Idade	< 0,001
Grau de diferenciação	> 0,05
Variante histológica	> 0,05
Presença de cápsula tumoral	< 0,002
Invasão extratireoidiana	< 0,001
Invasão da cápsula tireoidiana	< 0,01
Invasão neoplásica angiolinfática	<0,02
Metástases em linfonodos regionais	<0,001

DISCUSSÃO

Os tumores de tireoide representam menos de 1% de todos os casos de câncer no ser humano, embora sejam as neoplasias malignas mais frequentes do sistema endócrino. Anualmente, cerca de 122.000 novos casos de tumores tireóideos são diagnosticados no mundo, sendo o carcinoma papilar o tipo histológico mais comum. A incidência global do carcinoma de tireoide entre mulheres é de aproximadamente 2-5 / 100.000, e entre homens, 1-2 / 100.000. As áreas de risco incluem a América Central, Japão e ilhas do Pacífico. A sobrevida para o carcinoma de tireoide é alta, sendo superior a 85% em cinco anos na Europa e Estados Unidos, e com taxas de mortalidade abaixo de 1,2 / 100.000 em mulheres e 0,6 / 100.000 em homens (4).

A exposição à radiação ionizante é o principal fator de risco estabelecido para o desenvolvimento do carcinoma papilar. A presença concomitante de hiperplasia nodular, adenomas tireoidianos e tireoidite de Hashimoto também estão associados a uma maior prevalência dessa neoplasia. O rearranjo dos receptores da tirosina cinase ***RET***, a ativação de mutações no oncogene ***BRAF*** e mutações no oncogene ***RAS*** são as diferentes vias envolvidas na progressão do carcinoma papilar (1, 4, 11, 12).

A maioria dos casos de carcinoma papilar, ao exame macroscópico, correspondem a uma lesão nodular cinzento-clara, firme, de borda imprecisa, podendo haver formas csticas. Os achados microscópicos clássicos incluem a presença de células exibindo núcleo ovoide volumoso, alguns com fendas e/ou pseudoinclusões, e outros com pequeno nucléolo, estando dispostas em papilas arborescentes com eixo fibrovascular central delicado, que podem variar na espessura e no tamanho. Em alguns casos, podem ser identificadas áreas de padrão folicular, hemorragia, fibrose e corpúsculos de psamoma. Cerca de 90% dos casos de carcinomas papilares correspondem a tumores bem diferenciados. A presença de áreas de necrose, invasão angiolinfática, alto índice mitótico e atipias nucleares acentuadas estão associadas a um comportamento biológico menos favorável. Os principais fatores prognósticos são idade, tamanho tumoral, invasão capsular e extratireoidina e presença de metástases regionais e à distância. Em cerca de 38% dos casos, são encontradas metástases em linfonodos regionais (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13).

No presente estudo, o tamanho tumoral esteve associado a idade (p<0,001) e sexo (p<0,001). Os tumores de maior dimensão foram mais frequentes no sexo masculino e em pacientes acima de 40 anos. Também foi encontrada uma relação significante entre o tamanho tumoral e presença de invasão da cápsula tireoidiana (p<0,01), extensão extratireoidiana (p<0,001), invasão angiolinfática (p<0,02) e presença de metástases em linfonodos regionais (p<0,001). É provável que quanto maior o tamanho tumoral, mais próximo à cápsula tireoidiana a lesão seja encontrada, local anatômico onde são encontrados os vasos que anatomicamente irrigam a glândula tireoide, favorecendo dessa maneira a invasão neoplásica angiolinfática. Esta, por sua vez, determina uma maior probabilidade de metástases em linfonodos regionais, que correspondem às metástases mais comuns do carcinoma papilar de tireoide, e também invasão extratireoidiana.

Kim et al. encontraram o sexo e a presença de metástases em linfonodos regionais como variáveis significantes na recorrência da neoplasia (13). Falvo et at. determinaram que o prognóstico no carcinoma papilar de tireoide está associado ao tamanho tumoral, à variante histológica e à presença de invasão neoplásica angiolinfática (14). Mercante et al. verificaram que a presença de invasão da cápsula tireoidiana, extensão extratireoidiana e presença de metástases em linfonodos regionais constituem fatores prognósticos independentes no carcinoma papilar (10). No presente estudo, encontramos 62 casos exibindo invasão angiolinfática (25,7%), e, no momento do diagnóstico inicial, 29 pacientes exibiram metástases em linfonodos regionais (12%), achado semelhante ao encontrado por Falvo et al., que encontram uma prevalência de 13,86% de metástases em linfonodos regionais (14), e inferior aos dados obtidos por Chow et al., que encontram uma taxa de 24,6% para metástases em linfonodos cervicais (15).

O estudo comprovou os dados encontrados na literatura, que determina que a maioria dos casos de carcinoma papilar corresponde a tumores bem diferenciados, não havendo uma relação estrita do grau de diferenciação com tamanho tumoral (1, 3, 4, 5, 10). Na presente amostra, foram encontrados 183 tumores bem diferenciados (75,9%), 46 tumores moderadamente diferenciados (19,1%) e 12 lesões pouco diferenciadas (5,0%), não havendo relação entre o grau de diferenciação e tamanho tumoral e presença de metástases em linfonodos regionais (p>0,05). A ausência de cápsula tumoral foi mais frequente nos tumores pouco diferenciados (p<0,05). Lundgren e colaboradores verificaram que a diferenciação tumoral e a invasão neoplásica angiolinfática constituem fatores significativamente relevantes na avaliação do prognóstico, sendo encontrada uma prevalência de 36% de metástases em linfonodos (16). Pisanu et al. descrevem que a invasão da cápsula tireoidiana constitui uma variável importante na presença de metástases em linfonodos regionais (p<0,05), o que não pode ser atribuído ao grau de diferenciação tumoral (17).

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.p61 29/03/2011, 14:32

As variantes histológicas do carcinoma papilar determinadas pela Organização Mundial da Saúde apresentam morfologia e prevalência variáveis, e compreendem o tipo usual (50% dos casos), o microcarcinoma (20% a 30% dos casos), a folicular / macrofolicular (10% a 20%), a encapsulada (8% a 13%), de células altas (10%) e esclerosante difusa (3%). As variantes oncocítica, de células claras, de células colunares, sólida, cribriforme, com estroma tipo fasceíte símile, insular focal, trabecular, com estroma lipomatoso, associado a carcinoma escamoso e mucoepidermoide, células fusiformes e gigantes, carcinoma combinado papilar e medular e desdiferenciado são lesões raras que correspondem em conjunto a menos de 2% de todos os casos. Na infância, as variantes sólida e esclerosante difusa são mais frequentes quando comparadas às taxas dos adultos, correspondendo a cerca de 10% dos casos. As variantes encapsulada e microcarcinoma estão associadas a um prognóstico excelente, enquanto as variantes de células altas, esclerosante difusa, folicular, sólida, trabecular e desdiferenciada apresentam comportamento biológico mais agressivo (4, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Os autores encontraram uma prevalência de 65,1% para o tipo usual, 15,8% para a variante folicular, 13,7% como microcarcinoma, 1,7% para as variantes encapsulada e de células altas, 0,8% para as variantes esclerosante difusa e sólida, e 0,5% para o tipo oncocítico. Não foram encontrados os demais subtipos histológicos. O estudo revelou uma prevalência relativamente semelhante das variantes histológicas àquelas citadas em outras publicações, não havendo relação significativa entre a variante histológica e o tamanho tumoral ($p>0,05$).

Falvo et al. determinaram uma taxa de 45,25% para o tipo usual, 16,8% para a variante folicular, 25,3% para a variante esclerosante, 7,5% para o tipo de células altas e 5,25% para a variante oncocítica, sendo que somente a variante usual esteve associada à presença de invasão neoplásica angiolinfática e tamanho tumoral ($p<0,001$) (14). Sebastian et al. determinaram uma prevalência de 66% para o tipo usual, 22,5% para a variante folicular, 4,5% para o tipo de células altas, 3% para o tipo desdiferenciado, 2,5% para a variante eslerosante difusa e 1,5% para a variante sólida. Nesse estudo, os fatores prognósticos significantes compreenderam a idade, tamanho tumoral, extensão neoplásica extratireoidiana e variante histológica ($p<0,001$) (25). Pisac et al. descreveram que a variante histológica, tamanho tumoral e multifocalidade não constituem fatores prognósticos relevantes no carcinoma papilar de tireoide, sendo o gênero e a presença de invasão angiolinfática os fatores associados à presença de metástases em linfonodos regionais ($p<0,010$) (26).

Os parâmetros prognósticos utilizados no sistema AMES compreendem idade, presença de metástases, extensão do tumor e tamanho tumoral. Este sistema pode definir grupos de risco no carcinoma de tireoide, podendo ser utilizado para guiar o tratamento (4, 5). No estudo, os autores encontraram a predominância da neoplasia no sexo feminino (211casos – 87,6%), uma taxa de 12% para a presença de metástases regionais (29 casos) e um tamanho tumoral médio de 2,5cm, sendo em sua maioria tumores classificados como T1 (96 casos – 39,8%), que correspondem a tumores medindo menos de 2 cm e restritos à glândula, no sistema TNM. No sistema prognóstico AGES, o grau de diferenciação tumoral também é considerado como um fator relevante (4).

Em relação aos processos patológicos concomitantes ao carcinoma papilar, presença de tireoidite de Hashimoto e hiperplasia nodular da tireoide exibiram associação significante ($p<0,01$), estando presentes em 22 casos (9,1%) e 42 casos (17,4%), respectivamente. Neves Júnior et al. encontraram uma taxa de 30% para a coexistência de tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilar (27), enquanto Camboim et al. encontraram uma associação de 20% entre esta forma de tireoidite e o carcinoma papilífero (28). A associação entre esses distintos processos parece ser explicada pelo rearranjo do gene RET/PTC. A inflamação crônica do epitélio na tireoidite de Hashimoto parece corresponder a um dos fatores envolvidos na transformação maligna das células foliculares, tendo como base a semelhança entre a expressão imuno-histoquímica de citoqueratina-19, HBME-1 e galectina-3 e alterações moleculares nos genes RET/PTC e BRAF nessa forma de tireoidite e no carcinoma papilar (29, 30).

Nos 241 casos avaliados de carcinoma papilar, o tamanho tumoral representou um dos principais fatores morfológicos relacionados a idade, sexo, invasão capsular e angiolinfática, extensão extratireoidiana e metástases nodais. A determinação histopatológica precisa desses dados, assim como estabelecer a possível relação entre os mesmos, podem constituir importantes fatores prognósticos a serem determinados para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. Pathol Annu 1985; 20: 1-44.
2. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Br J Surg 1998; 85: 252-254.
3. Mai KT, Perkins DG, Yazdi HM, Commons AS, Thomas J, Meban S. Infiltrating papillary thyroid carcinoma: review of 134 cases of papillary carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 166-171.
4. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization of Tumours, Pathology & Genetics. Tumors of Endocrine Organs. 3 ed., Lyon: IARC Press; 2004.
5. Van Nguyen K, Lilawari RA. Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. Am Surg 1995; 61: 151-155.
6. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. Ann Surg Oncol 1996; 3: 534-538.
7. Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. ANZ J Surg 2004; 74: 10-12.
8. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ et al. Correlation between genetic alterations and microscopic

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.pmd 62 29/03/2011, 14:32

features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol 2006; 30: 216-222.
9. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya Y, Kobayashi K et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. World J Surg 2006; 30: 780-786.
10. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S et al.Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid 2009; 19: 707-716.
11. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. Clin Cancer Res 2006; 12: 2414-2428.
12. GiordanoTJ, Kuick R, Thomas DG. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. Oncogene 2005; 24: 6646-6656.
13. Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Kim WG, Gong G, Ryu JS et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. BMC Cancer 2008; 8: 296.
14. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. Annals of Surg 2005; 241: 640-646.
15. Chow SM, Law SCK, Chan JHC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 2003; 98: 31-39.
16. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2006; 106: 524-532.
17. Pisanu A, Reccia I, Nardello O, Uccheddu A. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. World J Surg 2009, 33: 460-468.
18. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. Cancer 2003; 97: 1181-1815.
19. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biological behavior. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1478-1484.
20. Albareda M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S, Soldevila J, Matias-Guiu X, Caballero A et al. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. Thyroid 1998; 8: 385-391.
21. Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschalager C. The tall-cell variant of papillaty thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors. Langenbecks Arch Surg 2004; 389: 278-282.
22. Sobrinho-Simões M, Maximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Preto A et al. Hurthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. Int J Surg Pathol 2005; 13: 29-35.
23. Lugli A, Terraciano LM, Oberholzer M. Macrofollifular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and imunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 54-58.
24. Inaba M, Unemura S, Satoh H. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma: a report of two cases. Endocr Pathol 2002; 13: 219-225.
25. Sebastian SO, Gonzales JMR, Paricio PP, Perez JS, Flores P, Madrona AP et al. Papillay thyroid carcinoma. Prognostic index for survival including the histological variety. Arch Surg 2000; 135: 272-277.
26. Pisac VP, Punda A, Gluncic I, Bedekovic V, Kargic AP, Kunac N. Cyclin D1 and p27 expression as prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid: association with clinicopathological parameters. Croat Med J 2008; 49: 643-649.
27. Neves Júnior MP, Camandaroba MPG, Almeida MAC, Miranda JS. Thyroid papillary carcinoma and histologic variants linked to Hashimoto disease. J Bras Patol Med 2009; 45: 389-393.
28. Camboim DC, Figueirôa VMSM, Lima DNO, Abreu-e-Lima P, Abreu-e-Lima MCC. Papillary thyroid carcinoma associated to Hashimoto´s thyroiditis: frequency and histopathological aspects. J Bras Patol Med Lab 2009; 1: 75-82.
29. Wirtschaften A. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto´s thyroiditis. Laringoscope 1997; 107: 95-100.
30. Livolsi VA. Hashimoto´s thyroiditis: is the epithelium premalignant? International Congress series 2007; 1299: 281-288.

✉ Endereço para correspondência:
Eduardo Cambruzzi
Av. Francisco Trein, 596, 2º andar
91350-200 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2164
dudacambruzzi@yahoo.com.br

Recebido: 30/9/2010 – Aprovado: 3/11/2010

017-722 - A relação entre o tamanho...tireoide.pmd 63 29/03/2011, 14:32