Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(6):729–735

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY
www.bjorl.org

ARTIGO ORIGINAL

Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma☆

Barbora Uhliarova[a,*] **e Andrej Hajtman**[b]

[a] *FD Roosevelt Faculty Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Banska Bystrica, Eslováquia*
[b] *Comenius University, Jessenius Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Martin, Eslováquia*

Recebido em 13 de março de 2017; aceito em 20 de agosto de 2017
Disponível na Internet em 21 de novembro de 2017

KEYWORDS
Thyroid cancer;
Microcarcinoma;
Hashimoto's thyroiditis

Abstract
Introduction: The link between Hashimoto's thyroiditis and thyroid carcinoma has long been a topic of controversy.
Objective: The aim of our study was to determine the prevalence of thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis coexistence in histopathologic material of thyroidectomized patients.
Methods: In a retrospective study, the clinicohistopathologic data of 2117 patients (1738 females/379 males), who underwent total or partial thyroidectomy for thyroid gland disorder at a single institution from the 1st of January 2005 to the 31st of December 2014 were analyzed.
Results: Thyroid carcinoma was detected in 318 cases (15%) and microcarcinoma (thyroid cancer $\leq$10 mm in diameter) was found in permanent sections in 169 cases (8%). Hashimoto's thyroiditis was detected in 318 (15%) patients. Hashimoto's thyroiditis was significantly more often associated with thyroid carcinoma and microcarcinoma compare to benign condition ($p = 0.048$, $p = 0.00014$, respectively). Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and thyroid carcinoma/thyroid microcarcinoma did not affect tumor size ($p = 0.251$, $p = 0.098$, respectively), or tumor multifocality ($p = 0.831$, $p = 0.957$, respectively). Bilateral thyroid microcarcinoma was significantly more often detected when Hashimoto's thyroiditis was also diagnosed ($p = 0.041$), but presence of Hashimoto's thyroiditis did not affect bilateral occurrence of thyroid carcinoma ($p = 0.731$).
Conclusion: Hashimoto's thyroiditis is associated with significantly increased risk of developing thyroid carcinoma, especially thyroid microcarcinoma.
© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

DOI se refere ao artigo: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012
☆ Como citar este artigo: Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:729–35.
* Autor para correspondência.
E-mail: b.uhliarova@gmail.com (B. Uhliarova).
A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

2530-0539/© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PALAVRAS-CHAVE
Câncer de tireoide;
Microcarcinoma;
Tireoidite de Hashimoto

Tireoidite de Hashimoto — um fator de risco independente para o carcinoma papilar

Resumo
Introdução: A relação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma de tireoide tem sido um tema de controvérsia por um longo tempo.
Objetivo: Determinar a prevalência da coexistência de carcinoma de tireoide e tireoidite de Hashimoto no exame histopatológico de amostras de pacientes tireoidectomizados.
Método: Em um estudo retrospectivo, foram analisados os dados clinico-histopatológicos de 2.117 pacientes (1.738 mulheres/379 homens), submetidos à tireoidectomia total ou parcial por distúrbio da glândula tireoide em uma única instituição, de 1° de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014.
Resultados: O carcinoma de tireoide foi detectado em 318 casos (15%) e o microcarcinoma (câncer de tireoide $\leq$ 10 mm de diâmetro) foi encontrado em secções permanentes em 169 casos (8%). A tireoidite de Hashimoto foi detectada em 318 (15%) pacientes e foi associada ao carcinoma da tireoide e ao microcarcinoma com maior frequência em comparação com condições benignas (p = 0,048, p = 0,00014, respectivamente). A coexistência de tireoidite de Hashimoto e carcinoma/microcarcinoma não influenciou o tamanho do tumor (p = 0,251, p = 0,098, respectivamente) ou a multifocalidade tumoral (p = 0,831, p = 0,957, respectivamente). O microcarcinoma de tireoide bilateral foi detectado com maior frequência quando a tireoidite de Hashimoto também foi diagnosticada (p = 0,041), mas a presença de tireoidite não influenciou na ocorrência bilateral de carcinoma (p = 0,731).
Conclusão: A tireoidite de Hashimoto está associada a um aumento significativo do risco do desenvolvimento de carcinoma de tireoide, especialmente microcarcinoma da tireoide.
© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

O câncer de tireoide é a lesão maligna mais comum do sistema endócrino e representa aproximadamente 1% de todos os cânceres. A incidência mundial de carcinoma de tireoide (CT) aumentou; entretanto, a causa desse aumento ainda não é clara. Questiona-se se esse aumento seria absoluto ou o resultado do aprimoramento das condições de diagnóstico.[1,2] Além disso, o achado incidental de microcarcinoma de tireoide (MCT) (câncer de tireoide $\leq$ 10 mm de diâmetro) durante o exame histopatológico dos espécimes obtidos de pacientes operados por condições benignas da tireoide continua a ser um cenário comum, apesar dos avanços na investigação pré-operatória, principalmente a ultrassonografia (US) e a citologia de punção aspiratória por agulha fina (PAAF).[3–5] Os MCTs são encontrados com taxas de 0,5% -35,6% em autópsias ou espécimes cirúrgicos nos quais não havia suspeita de carcinoma.[6,7]

A tireoidite de Hashimoto (TH) é uma tireoidite linfocítica crônica e a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas com quantidades adequadas de iodo.[8] A TH foi descrita pela primeira vez em 1912 por Hakaru Hashimoto,[9] um cirurgião e patologista japonês, como uma doença autoimune, afetava 5% da população em geral. A doença é caracterizada por infiltração difusa de linfócitos, fibrose e atrofia parenquimatosa. Embora a relação entre a inflamação crônica e o câncer esteja bem estabelecida, na literatura a associação entre a TH e o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) tem sido controversa desde a descrição inicial feita por Dailey et al. em 1955.[10] O objetivo do nosso estudo foi determinar a prevalência da coexistência entre o CT e a TH em exame histopatológico de material de pacientes tireoidectomizados.

Método

O estudo retrospectivo foi conduzido com pacientes tratados cirurgicamente em uma única instituição, de 1 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014, para doenças da glândula tireoide. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Ultrassonografia de tireoide foi feita em todos os pacientes. A extensão da tireoidectomia foi decidida pelo endocrinologista e pelo cirurgião, dependeu da extensão das lesões, da aprovação do paciente e dos achados intraoperatórios.

O tipo de doença da glândula tireoide foi determinado pelo exame histopatológico. Foram estudados os seguintes parâmetros: achados histopatológicos, presença de tireoidite de Hashimoto, tamanho do tumor, multifocalidade, apresentação bilateral.

A classificação histopatológica foi feita em todos os espécimes da tireoide de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde.[11] Os critérios histológicos usados para fazer um diagnóstico de TH incluíram infiltração linfoplasmocítica difusa, centros germinativos e células epiteliais aumentadas com núcleos grandes e citoplasma eosinofílico (células de Askanazy ou Hürthle). A tireoidite linfocítica não específica, que ocorre imediatamente adjacente a um tumor, não pôde ser diferenciada da inflamação perineoplásica e não foi incluída nos casos com TH para evitar o sobrediagnóstico em nosso estudo. A tireoidite de Hashimoto foi classificada em um único grau. Para estabelecer o diagnóstico de TH, foram envolvidos patologistas de um único centro. Os espécimes histopatológicos foram coletados de prontuários médicos.

Foi registrado o maior tamanho de tumor. Os pacientes foram categorizados com MCT se o maior diâmetro do tumor fosse $\leq$ 1 cm. O câncer de tireoide multifocal foi definido como dois ou mais locais tumorais (no interior de um ou ambos os lobos da glândula tireoide). A ocorrência multifocal de tumor em ambos os lobos da glândula tireoide foi classificada como bilateral.

Em pacientes com nódulos múltiplos, na presença de um nódulo dominante ou nódulo com características de malignidade ao USG (hipoecogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, hipervascularidade intranodular e linfadenopatia regional), a precisão da citologia de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) no diagnóstico diferencial de nódulos tireoidianos também foi investigada. O resultado da PAAF da tireoide foi classificado com o sistema Bethesda para citopatologia da tireoide:[12] I) Não diagnóstico/Insatisfatório (ND/INS); II) Benigno; III) Atipia de significância indeterminada/Lesão folicular de significância indeterminada (ASI/LFSI); IV) Neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular (NF/SNF); V) Suspeita de malignidade (exceto carcinoma folicular) (SM); VI) Malignidade.

A análise estatística foi feita com o *software* Statistica Cz 10. As frequências de dados categóricos foram tabuladas e avaliadas com o teste qui-quadrado com o uso da correção de Yates. Para dados ordinais, as medianas e os intervalos interquartil foram calculados e testados com o teste de Kruskal-Wallis, teste de Mann-Whitney ou Anova com dois fatores e teste de Duncan *post hoc*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Foram submetidos a tireoidectomia parcial ou total por doenças da tireoide 2.117 pacientes. Desse total, 1.738 (82%) eram do sexo feminino (média de 46,5 $\pm$ 19,7 anos) e 379 (18%) do masculino (média de 46,4 $\pm$ 20,9 anos) no grupo de estudo.

O carcinoma de tireoide foi detectado em 318 casos (15%) e o microcarcinoma foi encontrado em secções permanentes em 169 casos (8%). Não houve diferenças em relação ao sexo ($p = 0,122$) dos pacientes entre os grupos (condição benigna *vs*. CT *vs*. MCT). Os pacientes com tumor maligno eram significativamente mais jovens em comparação com os pacientes com distúrbio benigno da glândula tireoide ($p = 0,002$) e MCPT ($p = 0,003$) (tabela 1).

O carcinoma papilar foi o tipo histológico mais comum entre os CT (62%) e no grupo MCT (94%). Outros tipos histopatológicos de tumores malignos da tireoide foram detectados com frequência significantemente maior no grupo CT comparado com o grupo MCT (tabela 1).

O bócio multinodular (37%) e o nódulo tireoidiano solitário (28%) foram as indicações mais frequentes para a cirurgia (fig. 1). A tireoidite de Hashimoto foi detectada em 318 (15%) pacientes. A TH mostrou uma associação significativamente mais frequente com o carcinoma da tireoide e o microcarcinoma, em comparação com as condições benignas ($p = 0,048$, $p = 0,00014$, respectivamente).

O diâmetro médio do tumor foi de 5,8 $\pm$ 2,9 mm no grupo MCT e 19,6 $\pm$ 10,5 no grupo CT. Não houve diferenças significativas no tamanho do tumor de acordo com a presença de TH em ambos os grupos ($p = 0,098$, $p = 0,251$, respectivamente) (fig. 2).

A identificação multifocal de malignidade não foi associada à presença de tireoidite de Hashimoto (CT: $p = 0,831$, MCT: $p = 0,957$). A detecção bilateral de MCT foi detectada com frequência significativamente mais alta quando a TH também foi diagnosticada ($p = 0,041$), mas a presença de TH não afetou a ocorrência bilateral de CT ($p = 0,731$) (fig. 3).

A citologia da punção aspirativa com agulha fina foi feita em 55% dos pacientes com bócio nodular. A indicação mais frequente para PAAF foi o nódulo tireoidiano solitário (50%). A PAAF foi indicada em 44% dos pacientes com TH e em 32% daqueles sem TH ($p = 0,371$). Os resultados da PAAF de acordo com a presença de TH são apresentados na tabela 2. A alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico do nódulo maligno de tireoide foi observada com a citologia de punção aspirativa (TH presente: 67%, 92%, respectivamente, TH ausente: 82%, 97%, respectivamente). A precisão da PAAF no diagnóstico de malignidade foi significativamente maior em pacientes sem TH (93%) em comparação com pacientes com TH (82%) ($p = 0,031$).

Todos os pacientes do grupo de estudo foram tratados cirurgicamente por hemitireoidectomia ou tiroidectomia total. Quando o tratamento inicial foi a hemitireoidectomia e a histopatologia revelou tumor maligno (CT ou MCT), todos os pacientes foram submetidos à tireoidectomia total em seis a 32 dias (mediana 19 $\pm$ 8 dias) após a cirurgia inicial. A histopatologia final do lobo remanescente da tireoide após a conclusão da tireoidectomia detectou tumor maligno bilateral em 14% (CT 4%, MCT 33%).

Discussão

A tireoidite de Hashimoto, também chamada de tireoidite linfocítica crônica ou autoimune, é parte do espectro de doenças autoimunes da tireoide e está associada a vários graus de hipofunção da tireoide e anticorpos circulantes contra antígenos tireoidianos. Acredita-se que a causa da TH seja uma combinação de susceptibilidade genética e fatores ambientais.[13]

Vários estudos demonstraram a associação da tireoidite de Hashimoto e do carcinoma da tireoide.[1,8,10,14–16] Uma metanálise mostrou que a incidência de TH é 2,77 maior em pacientes com CPT quando comparados com os pacientes com doenças benignas da tireoide. Além disso, em pacientes com carcinoma da tireoide, a associação de TH é 1,99 vezes maior entre aqueles com CPT do que em pacientes com outros tipos de câncer de tireoide.[17]

Indiretamente, esses achados podem sugerir uma predisposição de pacientes com TH ao desenvolvimento de CPT. No presente estudo, 18% dos casos apresentaram TH e CT e até 58% dos casos de MCT foram associados à TH. O mecanismo pelo qual a tireoidite de Hashimoto está associada à malignidade da tireoide não é totalmente compreendido. Uma das possíveis explicações baseia-se no dano ao DNA causado pela inflamação crônica. A resposta inflamatória pode causar danos ao DNA através da formação de espécies reativas de oxigênio, resulta em mutações que eventualmente levam ao desenvolvimento do CPT.[18] A relação entre a autoimunidade e o câncer da tireoide continua controversa. Em um estudo retrospec-

Tabela 1 Características gerais da população do estudo

	Benigno	Carcinoma de tireoide	Microcarcinoma	*p*-valor
N	1630 (77%)	318 (15%)	169 (8%)	NA
Masculino	277 (17%)	60 (19%)	42 (24%)	0,122
Feminino	1348 (83%)	261 (81%)	129 (76%)	0,122
Idade	47,2 ± 19,9	36,1 ± 14,7	54,5 ± 17,8	0,025
Multifocalidade	NA	38 (12%)	49 (29%)	0,015
Bilateralidade	NA	32 (10%)	34 (20%)	0,047
CPT	NA	197 (62%)	159 (94%)	0,005
VFCPT	NA	74 (23%)	7 (4%)	0,044
CFT	NA	25 (8%)	3 (2%)	0,034
Outros	NA	22 (7%)	0	0,008
TH +	163 (10%)	57 (18%)	98 (58%)	0,001

CFT, carcinoma folicular da tireoide; CPT, carcinoma papilar da tireoide; N, número de pacientes; NA, não aplicável; TH + , tireoidite de Hashimoto presente; VFCPT, variante folicular do carcinoma papilar da tireoide.
Dados são mostrados como mediana ± DP.

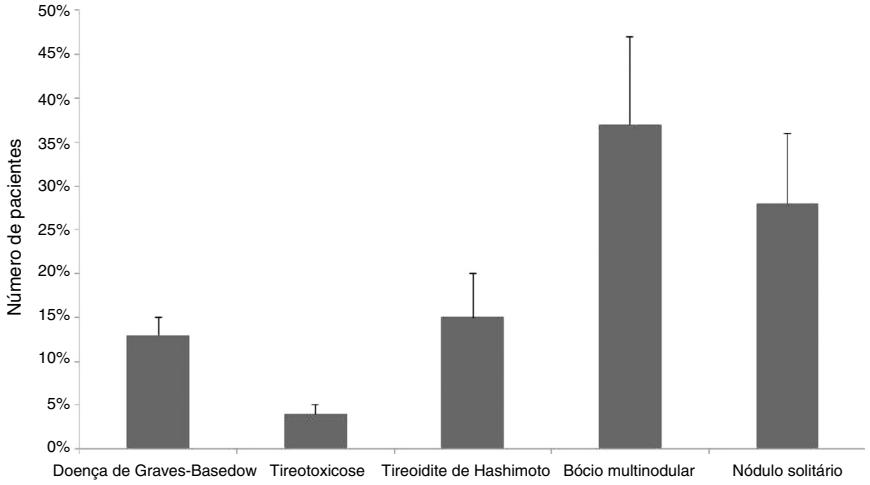

Figura 1 Distúrbios da tireoide – indicações para cirurgia. Dados são mostrados como mediana ± DP.

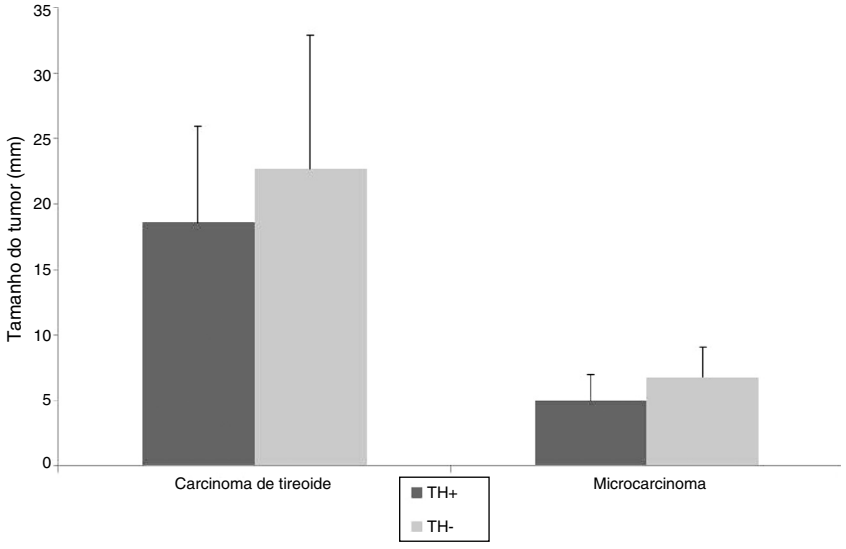

Figura 2 Tamanho do tumor de acordo com a presença da tireoidite de Hashimoto (TH + , tireoidite de Hashimoto presente, TH-, tireoidite de Hashimoto ausente; os dados são mostrados como mediana ± DP).

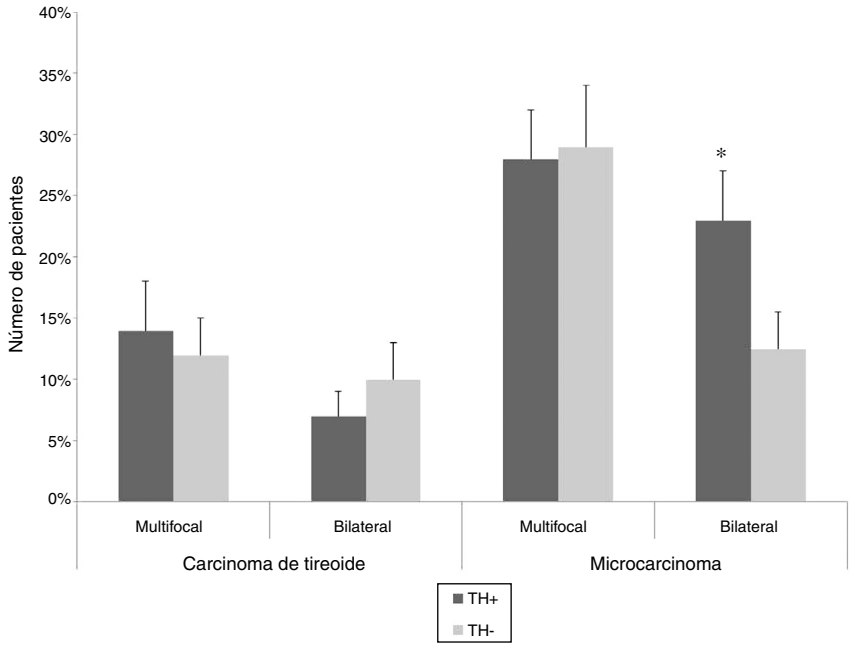

Figura 3 Prevalência de multifocalidade e bilateralidade de acordo com a presença de tireoidite de Hashimoto (TH + , tireoidite de Hashimoto presente, TH-, tireoidite de Hashimoto ausente; os dados são mostrados como mediana ± DP, * $p < 0,05$).

Tabela 2 Resultados da citologia da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de nódulos tireoidianos

	TH +			TH-		
	PAAF	Histologia definitiva		PAAF	Histologia definitiva	
		Benigno	Maligno		Benigno	Maligno
ND/NS	6%	0%	13%	6%	7%	5%
Benigno	43%	60%	20%	48%	59%	12%
ASI/LFSI	20%	25%	13%	18%	18%	15%
NF/SNF	11%	10%	13%	13%	14%	10%
SM	11%	5%	20%	7%	2%	25%
Maligno	9%	0%	21%	8%	0%	33%

ASI/LFSI, atipia de significância indeterminada/lesão folicular de significância indeterminada; ND/NS, não diagnóstico/não satisfatório; NF/SNF, neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular; PAAF, punção aspirativa com agulha fina; SM, suspeita de malignidade (exceto carcinoma folicular); TH-, ausência de tireoidite de Hashimoto; TH + , presença de tireoidite de Hashimoto.

tivo não randomizado,[19] foi demonstrado que a presença de anticorpo antitireoglobulina é um fator independente no desenvolvimento de CPT.

RET/CPT, que é um rearranjo RET, um gene que codifica um receptor da tirosina-quinase, é descrito como um dos mecanismos responsáveis pela associação da TH e CPT.[20] Esse oncogene foi encontrado na grande maioria dos tecidos com TH e sem CPT detectável, o que pode demonstrar uma progressão para o câncer a partir da tireoidite crônica.[21] A presença de RET/CPT não deve ser sinônimo de câncer, mas sim de mecanismos moleculares de carcinogênese.[22]

Outro mecanismo descrito é a expressão da p63, uma proteína de supressão tumoral homóloga à p53, que é encontrada em 81% da TH e do CPT e não é encontrada nos tecidos normais da tireoide, na doença de Basedow-Graves ou em outros tumores da tireoide.[23]

É questionável se a TH subjacente é um fator de pior fator prognóstico para o MCPT. Alguns autores sugerem um curso menos agressivo da doença quando há associação entre TH e CPT, com tendência para um menor tamanho tumoral, menor envolvimento de nódulos linfáticos e maior sobrevivência.[15,16,24] Ahn et al.[18] relataram que os pacientes com CPT eram quatro vezes mais propensos a ter TH coexistente em comparação com pacientes com outras doenças da tireoide, sugeriu uma ligação entre a inflamação crônica e o desenvolvimento do câncer na glândula tireoide. Havia também uma tendência em pacientes com CPT e TH de um melhor prognóstico, inclusive menor tamanho de tumor, menor frequência de metástase em nódulos linfáticos, maiores taxas de sobrevivência geral e livre da doença, do que em pacientes com CPT isoladamente. Em um grande estudo retrospectivo,[19] 0,7% de mortalidade específica de câncer e uma taxa de sobrevivência de 10 anos livre de recorrência

de 95% foram relatadas em pacientes com tireoidite crônica em comparação com 5% de mortalidade e uma taxa de sobrevivência de 10 anos sem recorrência de 85% sem a presença de tireoidite crônica. Em nosso estudo, a presença de TH foi detectada com maior frequência particularmente em pacientes com MCT. Os microcarcinomas são carcinomas ocultos pequenos, $\leq$ 10 mm de diâmetro, geralmente do tipo papilar e que apresentam comportamento benigno. Os MCTs raramente apresentam metástases em locais distantes e têm um excelente prognóstico, com uma mortalidade relatada inferior a 0,5%.[2,25] Além disso, o tamanho do tumor não foi afetado pela presença de TH. A ocorrência bilateral de malignidade e TH correlacionou-se apenas no grupo MCT. Com base nesses resultados, a presença da tireoidite de Hashimoto não é um fator de pior prognóstico. No entanto, os dados na literatura sobre a relação entre CPT e TH não estavam primariamente focados no tamanho do tumor ou incidentalomas.

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) geralmente apresenta-se como tumor multifocal ou bilateral. Em nosso estudo, a incidência de tumores multifocais foi de 12% nos CT e 29% no grupo MCT. A ocorrência bilateral também foi maior no grupo MCT (20%) comparado com o grupo CT (10%). A ocorrência bilateral de malignidade e TH correlacionou-se apenas no grupo MCT. Por outro lado, Asanuma et al.[26] mostraram que os casos de doenças simultâneas são mais frequentemente multicêntricos (93%) quando comparados com os casos sem a associação (50%).

A citologia da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o passo mais importante no manejo dos nódulos tireoidianos. A PAAF tem uma sensibilidade que varia de 65% a 98% e especificidade de 72% a 100%.[12] Em nosso estudo, a PAAF foi feita em 55% dos pacientes com bócio nodular. Foi observada alta sensibilidade e especificidade da PAAF no diagnóstico de nódulo maligno da tireoide em ambos os grupos de pacientes. Curiosamente, a presença de TH afetou de maneira negativa a precisão da PAAF no diagnóstico de malignidade.

Conclusão

A tireoidite de Hashimoto está associada a um risco aumentado de desenvolver carcinoma da tireoide, especialmente microcarcinoma da tireoide.

Considerando a alta incidência de malignidade da tireoide em pacientes com tireoidite de

Hashimoto e a frequente multicentricidade desses tumores, é necessário um acompanhamento clinico cuidadoso, bem como o estudo citopatológico dos nódulos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Bircan HY, Koc B, Akarsu C, Demiralay E, Demirag A, Adas M, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:1910–5.
2. Grodski S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. Curr Opin Oncol. 2009;21:1–4.
3. Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press International Agency for Research on Cancer; 2004.
4. Roti E, Uberti ECD, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study. Eur J Endocrinol. 2008;159:659–73.
5. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. World J Surg. 2008;32:747–53.
6. Farooki MA. Epidemiology and pathology of cancer of the thyroid. I. Material, methods and results. Int Surg. 1969;51:232–43.
7. Harach RH, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A ''normal'' finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985;56:531–8.
8. Albuquerque Freixo Campos LA, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78:77–80.
9. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Verandderung der Schilddruse (Struma Lymphomatosa). Arch Klin Chirurg. 1912;97:219–48.
10. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of the thyroid gland. Arch Surg. 1955;70:291–7.
11. Delellis RA, Lloyd RV, Heitx PU. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs in World Health Organization of Tumours. Lyon, France: IARC; 2004. p. 73–6.
12. Aliand SZ, Cibas ES, editors. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York, NY, USA: Springer; 2010.
13. Tomer Y, Amanda Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. J Autoimmun. 2009;32:231–9.
14. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis ChM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. Hormones. 2010;9:312–7.
15. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:283–7.
16. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013;168:343–9.
17. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery. 1999;126:1070–6.
18. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. Acta Oncol. 2011;50:1228–34.
19. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Mukarami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 1998;8:197–202.
20. Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, Gandhi M, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3603–10.
21. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. Histopathology. 2002;41:357–62.
22. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, Yilmaz Y, Vovk V, Chiappetta G, et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2414–23.

23. Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? Hum Pathol. 2003;34:764–9.
24. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148:396–402.
25. Singh S, Singh A, Khanna AK. Thyroid incidentalomas Indian. J Surg Oncol. 2012;3:173–81.
26. Asanuma K, Sugenoya A, Kasuga Y, Itoh N, Kobayashi S, Amano J. The relationship between multiple intrathyroidal involvement in papillary thyroid carcinoma and chronic non-specific thyroiditis. Cancer Lett. 1998;122:177–80.