



ARTIGO ORIGINAL

# Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the risk of persistent and recurrent disease in patients with papillary thyroid carcinoma and elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy<sup>☆</sup>



Marina Carvalho S. Côrtes, Pedro Wesley Rosario<sup>\*</sup>,  
Gabriela Franco Mourão e Maria Regina Calsolari

Santa Casa de Belo Horizonte, Serviço de Endocrinologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 5 de janeiro de 2017; aceito em 3 de maio de 2017  
Disponível na Internet em 12 de setembro de 2017

## KEYWORDS

Thyroid cancer;  
Chronic lymphocytic  
thyroiditis;  
Elevated  
antithyroglobulin;  
Persistent and  
recurrent disease

## Abstract

**Introduction:** In patients with papillary thyroid carcinoma who have negative serum thyroglobulin after initial therapy, the risk of structural disease is higher among those with elevated antithyroglobulin antibodies compared to patients without antithyroglobulin antibodies. Other studies suggest that the presence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with a lower risk of persistence/recurrence of papillary thyroid carcinoma.

**Objective:** This prospective study evaluated the influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the risk of persistence and recurrence of papillary thyroid carcinoma in patients with negative thyroglobulin but elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy.

**Methods:** This was a prospective study. Patients with clinical examination showing no anomalies, basal Tg < 1 ng/mL, and elevated antithyroglobulin antibodies 8–12 months after ablation were selected. The patients were divided into two groups: Group A, with chronic lymphocytic thyroiditis on histology; Group B, without histological chronic lymphocytic thyroiditis.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.005>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Côrtes MC, Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the risk of persistent and recurrent disease in patients with papillary thyroid carcinoma and elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:448–52.

<sup>\*</sup> Autor para correspondência.

E-mail: [pedrowsrosario@gmail.com](mailto:pedrowsrosario@gmail.com) (P.W. Rosario).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

**Results:** The time of follow-up ranged from 60 to 140 months. Persistent disease was detected in 3 patients of Group A (6.6%) and in 6 of Group B (8.8%) ( $p = 1.0$ ). During follow-up, recurrences were diagnosed in 2 patients of Group A (4.7%) and in 5 of Group B (8%) ( $p = 0.7$ ). Considering both persistent and recurrent disease, structural disease was detected in 5 patients of Group A (11.1%) and in 11 of Group B (16.1%) ( $p = 0.58$ ). There was no case of death related to the disease.

**Conclusion:** Our results do not support the hypothesis that chronic lymphocytic thyroiditis is associated with a lower risk of persistent or recurrent disease, at least in patients with persistently elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy for papillary thyroid carcinoma.

© 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/>).

## PALAVRAS-CHAVE

Câncer de tireoide;  
Tireoidite linfocítica crônica;  
Antitiroglobulina elevada;  
Doença persistente e recorrente

## Influência da tireoidite linfocítica crônica sobre o risco de doença persistente e recorrente em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e anticorpos antitiroglobulina elevados após a terapia inicial

### Resumo

**Introdução:** Em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e com tireoglobulina sérica negativa após a terapia inicial, o risco de doença estrutural é maior entre aqueles com anticorpos antitiroglobulina elevados em comparação com pacientes sem anticorpos antitiroglobulina. Outros estudos sugerem que a presença de tireoidite linfocítica crônica está associada a um menor risco de persistência/recorrência do carcinoma papilífero de tireoide.

**Objetivo:** Este estudo prospectivo avaliou a influência da tireoidite linfocítica crônica sobre o risco de persistência e recorrência do carcinoma papilífero de tireoide em pacientes com tireoglobulina negativa, mas com anticorpos antitiroglobulinas elevados após a terapia inicial.

**Método:** Esse foi um estudo prospectivo, no qual foram selecionados pacientes com exame clínico sem anomalias; tireoglobulina basal  $< 1$  ng/mL e anticorpos antitiroglobulina elevados 8-12 meses após ablação. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, com tireoidite linfocítica crônica no exame histológico; Grupo B, histologicamente sem tireoidite linfocítica crônica.

**Resultados:** O tempo de seguimento variou de 60 a 140 meses. Doença persistente foi detectada em 3 pacientes do Grupo A (6,6%) e em 6 do Grupo B (8,8%) ( $p = 1,0$ ). Durante o seguimento, as recidivas foram diagnosticadas em 2 pacientes do Grupo A (4,7%) e em 5 do Grupo B (8%) ( $p = 0,7$ ). Considerando tanto a doença persistente quanto a recorrente, doença estrutural foi detectada em 5 pacientes do Grupo A (11,1%) e em 11 do Grupo B (16,1%) ( $p = 0,58$ ). Não houve nenhum caso de óbito relacionado à doença.

**Conclusão:** Nossos resultados não apoiam a hipótese de que a tireoidite linfocítica crônica esteja associada a um menor risco de doença persistente ou recorrente, pelo menos em pacientes com anticorpos antitiroglobulina persistentemente elevados após a terapia inicial do carcinoma papilífero de 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

Em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT) com tireoglobulina (Tg) sérica negativa após a terapia inicial, o risco de doença estrutural é significativamente maior entre aqueles com anticorpos antitiroglobulina (TgAb) elevados em comparação com os pacientes sem TgAb.<sup>1-3</sup> Outros estudos sugerem que a presença de tireoidite linfocítica crônica (TLC) está associada a um menor risco de persistência/recorrência da CPT.<sup>4</sup> Embora a associação desses achados (TgAb elevados e TLC) seja comum, muitos

pacientes com TgAb elevados não apresentam TLC.<sup>1,2,5-7</sup> Assim, é possível que, em pacientes com TgAb elevados, o risco de persistência/recorrência tumoral seja diferente entre aqueles com e sem TLC associada, com risco menor esperado para os primeiros.<sup>4</sup> De fato, alguns estudos demonstraram esse efeito protetor da TLC especificamente em pacientes com TgAb elevados.<sup>5,7</sup> Entretanto, outras séries não encontraram influência da TLC sobre a evolução desses pacientes.<sup>1,2</sup> Em contraste, um estudo demonstrou maior risco de doença persistente/recorrente em pacientes com CPT e elevação de TgAb quando os últimos estavam

associados à TLC (em comparação com TgAb não-específicos e não relacionados à TLC).<sup>6</sup>

Essa divergência nos resultados, juntamente com as limitações dos estudos, os quais foram retrospectivos e incluíram um número limitado de pacientes com TgAb elevados,<sup>1,2,5-7</sup> mostram que a influência da TLC na persistência/recorrência tumoral em pacientes com TgAb permanece indefinida. Além disso, a persistência e a recorrência tumoral são desfechos distintos e portanto sua análise deveria ser realizada separadamente.<sup>3</sup>

Considerando a necessidade de outros estudos, idealmente prospectivos, que incluam um maior número de pacientes e sejam especificamente concebidos,<sup>6,7</sup> realizamos esse estudo prospectivo para avaliar a influência da TLC sobre o risco de persistência e recorrência da CPT em pacientes com Tg negativa, mas TgAb elevados após a terapia inicial.

## Método

Esse estudo prospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição (n° 411.326) e o consentimento informado foi obtido de cada paciente.

Foram selecionados pacientes atendidos consecutivamente que preenchessem os seguintes critérios: (i) diagnóstico de CPT; (ii) submetidos à tireoidectomia total seguida de ablação com <sup>131</sup>I (1,1-5,5 GBq); (iii) ressecção tumoral aparentemente completa e Varredura de Corpo Inteiro (RXVCI) pós-terapia não demonstrando captação ectópica; e (iv) exame clínico sem anomalias, Tg basal < 1 ng/mL e TgAb elevados 8 a 12 meses após a ablação.<sup>8</sup> Pacientes com microcarcinoma restrito à tireoide ou com a variante folicular encapsulada não invasiva da CPT não foram incluídos. A ablação também foi recomendada para pacientes com CPT de 1 a 4 cm confinado à tireoide (n = 36), mas com outras características (idade ≤ 18 anos ou > 45 anos, tumor multicêntrico, Tg elevada ou TgAb elevados após a tireoidectomia). Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, apresentando TLC na histologia; Grupo B, histologicamente sem TLC.

Ultrassonografia (US) cervical, Tg estimulada, e VCI diagnóstica (DxVCI) foram obtidas de todos os pacientes durante a avaliação inicial.<sup>8</sup> Os pacientes com Tg estimulada >1 ng/mL sem doença na DxVCI e US foram avaliados por tomografia computadorizada de tórax, cintilografia com tecnécio-99m-metoxi-isobutil-isonitrila (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) e Tomografia por Emissão de Pósitron com Fluorodeoxiglicose (FDG-PET)/CT.<sup>8</sup> No caso de pacientes sem doença nessa primeira avaliação, Tg, TgAb e US foram obtidos em intervalos de 6 meses. Além disso, a TC do tórax foi realizada anualmente em pacientes com tumores > 4 cm, extensão extra-tireoide ou metástases linfonodais e a cada 2 anos em pacientes com tumores ≤ 4 cm restritos à tireoide, enquanto a Tg permaneceu negativa e TgAb continuaram a ser positivos. Se a elevação dos TgAb ou a Tg positiva fossem observados em qualquer momento durante o seguimento, CT de tórax, <sup>99m</sup>Tc-MIBI e FDG-PET/CT foram realizados. O TSH foi mantido ≤ 0,5 mUI/L.

Oito a 12 meses após a ablação com <sup>131</sup>I, a Tg sérica foi medida por ensaio radioimunométrico (ELSAhTG, CIS Bio International), com uma sensibilidade funcional de 1 ng/mL.

**Tabela 1** Características dos pacientes dos Grupos A e B

	Grupo A (n = 45)	Grupo B (n = 68)
<b>Sexo</b>		
Feminino	42 (93,3%)	61 (89,7%)
Masculino	3 (6,6%)	7 (10,2%)
<b>Idade [variação (mediana), anos]</b>	13–72 (46)	18–74 (48)
<b>Classificação de risco<sup>9</sup></b>		
Baixo risco	18 (40%)	26 (38,2%)
Risco intermediário	27 (60%)	42 (61,7%)
<b>Metástases linfonodais</b>	20 (44,4%)	28 (41,2%)
<b>Estadiamento<sup>9</sup></b>		
I	24 (53,3%)	40 (58,8%)
II	4 (8,9%)	6 (8,8%)
III	9 (20%)	14 (20,6%)
IVA	8 (17,7%)	8 (11,7%)
<b>TgAb [variação (mediana), UI/mL]<sup>a</sup></b>	65–2845 (556)	76–2567 (568)
<b>Tempo de seguimento [variação (mediana), meses]</b>	60–140 (96)	62–140 (96)

Grupo A, com Tireoidite Linfocítica Crônica (TLC) na histologia; Grupo B, sem TLC na histologia.

TgAb, anticorpos antitiroglobulina.

<sup>a</sup> 8–12 meses após a terapia inicial.

TgAb foram determinados por um ensaio quimioluminescente (Immulite, Diagnostic Products Corp.), com um valor de referência de até 40 UI/mL.

A TLC foi definida quando a infiltração difusa de linfócitos estava presente na área do tecido tireoidiano normal.<sup>2</sup> As médias foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* de Student ou o teste U de Mann-Whitney não paramétrico. O teste exato de Fisher ou teste  $\chi^2$  foi utilizado para detectar diferenças na proporção de casos. Um valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo.

## Resultados

Os grupos A e B foram semelhantes em relação à sexo, idade, metástases linfonodais, estágio TNM e categoria de risco,<sup>9</sup> e as concentrações de TgAb após a ablação (tabela 1). O tempo de seguimento variou de 60 a 140 meses (mediana de 96 meses).

De 8 a 12 meses após a ablação, foi detectada doença persistente em 3 pacientes do Grupo A (6,6%) e em 6 do Grupo B (8,8%) (*p* = 1,0), incluindo metástases linfonodais em 2 pacientes do Grupo A (4,4 (*p* = 1,0) e em 4 pacientes do Grupo B (5,9%) (*p* = 1,0) e metástases distantes em 1 paciente do Grupo A (2,2%) e em 2 do Grupo B (2,9%) (*p* = 1,0). A US cervical mostrou metástases linfonodais em quatro pacientes. DxVCI revelou captação ectópica em dois pacientes e a TC mostrou linfonodos na topografia da captação ectópica. Em outro paciente, DxVCI mostrou metástases pulmonares, mas a TC do tórax foi normal. A DxVCI foi negativa em dois pacientes, mas as metástases pulmonares foram detectadas pela

TC de tórax em um e metástases ósseas foram detectadas pela FDG-PET/CT no outro.

Durante o seguimento dos 104 pacientes sem doença persistente, recidivas foram diagnosticadas em 2 pacientes do Grupo A (4,7%) e em 5 do Grupo B (8%) ( $p = 0,7$ ), incluindo metástases linfonodais em 2 pacientes do Grupo A (4,7%) e em 4 do Grupo B (6,4%) ( $p = 1,0$ ) e metástases distantes em nenhum dos pacientes do Grupo A e em 1 paciente do Grupo B (1,6%) ( $p = 1,0$ ). A US mostrou metástases linfonodais em 5 pacientes, a TC revelou metástases pulmonares em um, e a FDG-PET/TC foi positiva em outro paciente.

Considerando ambas, doenças persistente e recorrente após a terapia inicial, a doença estrutural foi detectada em 5 pacientes do Grupo A (11,1%) e em 11 do Grupo B (16,1%) ( $p = 0,58$ ), incluindo metástases linfonodais em 4 pacientes do Grupo A (8,8%) e em 8 do grupo B (11,7%) ( $p = 0,76$ ) e metástases distantes em 1 paciente do grupo A (2,2%) e em 3 do grupo B (4,4%) ( $p = 1,0$ ).

Analizamos separadamente os desfechos para pacientes de baixo e médio risco classificados de acordo com ATA.<sup>9</sup> Em pacientes com risco intermediário, a doença persistente foi diagnosticada em 3 pacientes do Grupo A (11,1%) e em 6 do Grupo B (14,3%) ( $p = 1,0$ ) e recidivas ocorreram em 2 pacientes do Grupo A (8,3%) e 3 do Grupo B (8,3%) ( $p = 1,0$ ), totalizando 5 pacientes no Grupo A (11,1%) e 9 no Grupo B (13,2%) ( $p = 1,0$ ). No grupo de baixo risco, 9 dos pacientes apresentaram doença persistente e não foram diagnosticadas recidivas em nenhum dos pacientes do Grupo A e em 2 pacientes do Grupo B (7,7%) ( $p = 0,51$ ). Não houve mortes relacionadas à doença.

## Discussão

Primeiramente, deve-se ressaltar que, ao contrário de estudos anteriores,<sup>1,2,5-7</sup> esse foi um estudo prospectivo. Que seja de nosso conhecimento, esse é o maior estudo avaliando a influência da TLC especificamente em pacientes com TgAb elevados. O tempo mínimo de seguimento foi de 5 anos e sabe-se que 80% das recidivas ocorrem nesses primeiros anos.<sup>2</sup> Como são desfechos distintos, as doenças persistente e recorrente foram analisadas separadamente e combinadas.

Sabe-se que muitos pacientes com CPT e TgAb persistentemente elevados após a terapia inicial não têm TLC; 60% na presente série e 30%,<sup>7</sup> 60%,<sup>2,5</sup> e 65%<sup>1,6</sup> nos estudos anteriores. Pode-se deduzir que a persistência de TgAb elevados após tratamento do CPT na ausência de TLC subjacente irá indicar doença residual. Além disso, a TLC tem sido associada à melhor evolução do CPT.<sup>4</sup> Isso apoia a hipótese de que a TLC está associada a um menor risco de doença persistente/recorrente em pacientes com TgAb elevados após o tratamento do CPT.

Ao avaliar especificamente pacientes com TgAb elevados após a terapia inicial, esse efeito protetor da TLC foi demonstrado em duas séries,<sup>5,7</sup> mas não foi confirmado por outros autores.<sup>1,2,6</sup> Nossos resultados também não mostraram influência da TLC na taxa de doença persistente ou recorrente em pacientes com TgAb elevados. Além disso, um estudo mostrou uma evolução pior dos pacientes com TgAb elevados quando associados com TLC.<sup>6</sup> Considerando

os resultados divergentes<sup>1,2,5-7</sup> do presente estudo, é possível que diferenças nos epitopos de TgAb<sup>6</sup> e na subpopulação celular do infiltrado de linfócitos<sup>10</sup> expliquem a heterogeneidade da influência da TLC na evolução do CPT. Como no presente estudo, a falta de influência da TLC na doença recorrente foi recentemente relatada em pacientes sem TgAb.<sup>11</sup>

Finalmente, embora estudos anteriores não tenham encontrado diferenças na taxa de doença persistente/recorrente, eles relataram menor agressividade tumoral na apresentação inicial em pacientes com TLC.<sup>12-14</sup> Embora não tenha sido o objetivo do presente estudo, não houve diferença na presença de metástases linfonodais, categoria de risco ou estágio tumoral entre pacientes com e sem TLC.

## Conclusão

Em conclusão, nossos resultados não apoiam a hipótese de que a TLC na histologia esteja associada a um menor risco de doença persistente ou recorrente, pelo menos em pacientes com TgAb persistentemente elevados após a terapia inicial para CPT.

## Financiamento

Esse estudo não recebeu qualquer ajuda financeira específica de qualquer agência de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol*. 2002;57:215-21.
2. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4683-9.
3. Durante C, Tognini S, Montesano T, Orlandi F, Torlontano M, Puxeddu E, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies. *Thyroid*. 2014;24:1139-45.
4. 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.
5. Hsieh CJ, Wang PW. Sequential changes of serum antithyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24:488-93.
6. Lupoli GA, Okosieme OE, Evans C. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:100-8.
7. Woeber KA. The significance of thyroglobulin antibodies in papillary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2016;22:1132-3.
8. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Dos Santos DA, Calolari MR. The value of diagnostic whole-body scanning and serum thyroglobulin in the presence of elevated serum thyrotropin

- during follow-up of anti-thyroglobulin antibody-positive patients with differentiated thyroid carcinoma who appeared to be free of disease after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012;22:113–6.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.
  10. Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, Morari EC, Soares FA, Vasalo J, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2015;83:246–53.
  11. Carvalho MS, Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Chronic lymphocytic thyroiditis does not influence the risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and excellent response to initial therapy. *Endocrine*. 2017;55:954–8.
  12. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. 2012;27:883–9.
  13. 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.
  14. Dobrinja C, Makovac P, Pastoricchio M, Cipolat Mis T, Bernardi S, Fabris B, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome. *Int J Surg*. 2016;28 Suppl. 1: S70–4.