

# Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis

## *Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto*

Luiz Alexandre Albuquerque Freixo Campos<sup>1</sup>, Sílvia Miguéis Picado<sup>2</sup>, André Vicente Guimarães<sup>3</sup>,  
Daniel Araki Ribeiro<sup>4</sup>, Rogério Aparecido Deditivitis<sup>5</sup>

### Keywords:

carcinoma, papillary,  
thyroid neoplasms,  
thyroiditis,  
autoimmune.

### Abstract

There is controversy in the literature regarding the association between papillary thyroid carcinoma (PTC) and Hashimoto's thyroiditis (HT) and as to what would be the etiological relationship between them. **Objective:** To establish the proportion of cases among patients with TH and CPT, correlating it with histomorphological aspects. **Method:** A retrospective study of patients undergoing partial or total thyroidectomy for PTC between 2007 and 2009, a total of 41 cases. **Results:** Regarding the association of HT and CPT, we found 11 cases (26.8%), all females, but without statistical significance. The mean age was 44.9 years among the patients with coexistent TH and CPT, whereas it was 49.1 years without that association. The average size of tumors in those without TH was 20.53 mm and for those with TH it was 12.72 mm ( $p = 0.4$ ). Regarding pathology staging, the ratios between those with and those without TH were kept in T1a, T1b and T3. In T2, there were no cases of coexistence of HT and PTC. **Conclusion:** There is a rate of 26.8% of patients with association between TH and CPT, but without differences in relation to tumor size.

### Palavras-chave:

carcinoma papilar,  
neoplasias da  
glândula tireoide,  
tireoidite auto-imune.

### Resumo

Existe controvérsia na literatura quanto à associação entre Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) e Tireoidite de Hashimoto (TH) e também quanto a qual seria a relação etiológica entre ambos. **Objetivo:** Determinar a proporção de casos de TH entre pacientes com CPT, correlacionando com aspectos histomorfológicos. **Método:** Foi realizado estudo retrospectivo de pacientes consecutivos submetidos à tireoidectomia parcial ou total por CPT, entre 2007 e 2009, totalizando de 41 casos. **Resultados:** Em relação à associação de TH e CPT, foram encontrados 11 casos (26,8%), sendo todos do sexo feminino, porém, sem significância estatística. Nos casos em que havia CPT coexistente com TH a idade média foi de 44,9 anos e sem a associação, 49,1 anos. O tamanho médio dos tumores entre os sem TH foi 20,53mm e os com TH foi de 12,72 mm -  $p = 0,4$ . Em relação ao estadiamento anatomopatológico, as proporções entre os que apresentam TH e os que não apresentam foram mantidas em T1a, T1b e T3. Em T2, não houve casos de coexistência entre TH e CPT. **Conclusão:** Há uma proporção de 26,8% de pacientes que possuem associação entre TH e CPT, porém, sem diferenças em relação ao tamanho do tumor.

<sup>1</sup> Residente de Clínica Médica do Hospital Ana Costa, Santos.

<sup>2</sup> Médica Residente do Hospital Regional do Vale do Paraíba, Taubaté.

<sup>3</sup> Doutor pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos).

<sup>4</sup> Professor Adjunto e Pesquisador do Departamento de Biociências da Disciplina de Patologia da Universidade Federal de São Paulo.

<sup>5</sup> Professor Livre Docente pela Fundação Lusíada UNILUS (Médico).

Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos.

Endereço para correspondência: Rogério A. Deditivitis. Rua Dr. Olinto Rodrigues Dantas, nº 343, conj. 92. Encruzilhada. Santos - SP. CEP: 11050-220.

E-mail: deditivitis@usp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 4 de fevereiro de 2012. cod. 9026.

Artigo aceito em 4 de agosto de 2012.

## INTRODUÇÃO

O Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) é o mais prevalente e o que apresenta melhor prognóstico dentre todas as neoplasias malignas de tireoide<sup>1,2</sup>. A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma tireoidite crônica linfocítica, sendo a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas onde os níveis de iodo são adequados<sup>3</sup>. Em 1955, Dailey et al.<sup>4</sup> propuseram, pela primeira vez, a associação entre CPT e TH, também sugerida por diversos outros autores<sup>5-11</sup>.

Entretanto, há autores que discordam dessa associação<sup>12-14</sup>, com estudos que não foram claros quanto à associação, após acompanhamento de pacientes portadores da TH. Um dos pilares da discussão é a relação etiológica, sendo incerto se a tireoidite predispõe o câncer ou a mesma é secundariamente induzida pela neoplasia<sup>5</sup>.

Há estudos que demonstram a expressão de oncogenes RET/PTC-1 e RET/PTC-3 nos portadores de TH, com confirmação pela fenotipagem<sup>15,16</sup>, o que poderia demonstrar a TH como uma lesão pré-neoplásica. Houve, também, um estudo que evidenciou a expressão concomitante do p63, que são proteínas homólogas de p53 que regulam células escamosas, em células sugestivas de TH sem neoplasia concomitante e em células típicas de CPT, com frequência alta (por volta de 80%) nesses dois grupos e sem expressão significativa em outros acometimentos da tireoide<sup>17</sup>.

Nosso trabalho visa estudar a possível associação significativa entre essas duas entidades e se há diferenças na apresentação do CPT em portadores de TH e não portadores. O objetivo é determinar a proporção de casos de TH entre pacientes com CPT, correlacionando com aspectos histomorfológicos.

## MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado, sob o número 013/2011.

Foi realizado estudo retrospectivo a partir de dados coletados do arquivo do hospital onde o trabalho foi realizado, bem como de prontuários de pacientes submetidos à tireoidectomia parcial ou total, por CPT em material histopatológico, entre os anos de 2007 a 2009, totalizando de 41 casos. Foram selecionados consecutivamente todos os casos de CPT, independente de sexo ou idade, com ou sem TH. Foi, ainda, verificada a incidência de tireoidite de Hashimoto nos demais casos do Serviço submetidos à tireoidectomia parcial ou total por outras indicações. Excluíram-se pacientes com dados incompletos nos prontuários.

O estudo foi baseado na coleta de dados de prontuário, como idade, sexo, tamanho do tumor e estágio anatomopatológico pós-cirúrgico.

Realizou-se análise estatística após confecção de banco de dados. Procedeu-se realizando análise de todas as variáveis verificando significância estatística entre os dados utilizando o teste exato de Fisher.

## RESULTADOS

No período de 2007 a 2009, foram realizadas 315 tireoidectomias, sendo 41 por carcinoma papilífero de tireoide e 274 por outras indicações. Destas 274 operações, 45 foram tireoidectomias parciais por bócio nodular e, em nenhuma, foi encontrada tireoidite crônica ao anatomopatológico. Dentre todos os casos de tireoidectomia total (n = 229), tireoidite crônica foi verificada em 12,25%; considerando somente pacientes operados por bócio multinodular atóxico nesse grupo, a incidência de tireoidite cai para 6,65% (Tabela 1).

**Tabela 1.** Achado de tireoidite nos pacientes submetidos à tireoidectomia total no mesmo período, excluindo-se os casos de carcinoma papilífero.

	Achado de tireoidite	Sem evidência de tireoidite
Bócio difuso tóxico	9	0
Tireoidite de Hashimoto	3	0
Outros cânceres	0	6
Bócio multinodular atóxico	13	198
Total	25	204

Assim, foram realizadas 41 tireoidectomias totais ou parciais por carcinoma papilífero de tireoide. Destes, 11 apresentaram coexistência com TH (26,8%), enquanto 30 não apresentaram a referida coexistência (72,1%) - Tabela 2.

**Tabela 2.** Proporção entre gêneros e coexistência de CPT com TH.

	CPT sem TH (n/%)		CPT com TH (n/%)		total
Masculino	7	100	0	0	7
Feminino	23	67,6	11	32,5	34
Total	30		11		41

Nesse sentido, foram encontrados 11 casos de TH em 41 casos de carcinoma papilífero (26,8%) e 13 casos de TH em 198 de bócio multinodular (6,65%), com significado estatístico pelo Teste Exato de Fischer ( $p = 0,005823$ ).

Em relação aos dados demográficos dos 41 pacientes, 34 (82,93%) eram do gênero feminino, enquanto sete (17,07%) eram do masculino.

Em relação à associação de TH e CPT, foram encontrados 11 casos, sendo todos do sexo feminino, porém, sem significância estatística. A média de idade dos casos

de CPT foi de 48 anos. Nos casos em que havia CPT coexistente com TH foi 44,9 anos e sem a associação, 49,1 anos. A idade mínima entre os pacientes foi 20 anos e a máxima, 91.

O tamanho médio dos tumores entre os sem tireoidite foi 20,53 mm e os com tireoidite foi de 12,72 mm, contudo, sem diferença estatisticamente significativa -  $p = 0,4$ .

Em relação ao estadiamento anatomopatológico, as proporções entre os que apresentam TH e os que não apresentam foram mantidas em T1a, T1b e T3. Em T2, não houve casos de coexistência entre TH e CPT (Tabela 3).

**Tabela 3.** Proporção de casos entre de TH entre os estágios do CPT.

	CPT sem TH (n/%)	CPT com TH (n/%)	total
T1a	9 69,2	4 30,8	13
T1b	8 61,5	5 38,5	13
T2	4 100	0 -	4
T3	9 81,8	2 18,2	11
total	30 73,2	11 26,8	41

## DISCUSSÃO

A TH foi descrita pela primeira vez em 1912<sup>18</sup> como uma doença autoimune, afetando 5% da população geral e envolvendo a infiltração difusa da tireoide por linfócitos, fibrose e atrofia do parênquima glandular.

Desde 1955<sup>4</sup>, há a dúvida sobre a relação entre a TH e o CPT, com estudos a favor e contra essa possível associação. Tal associação foi reportada por diversos autores, apesar de mostrar diferentes índices, provavelmente devido não somente aos diferentes fatores genéticos e ambientais envolvidos, como também a variadas definições anatomopatológicas utilizadas nos vários estudos<sup>7</sup>.

Uma meta-análise demonstrou que a incidência de TH é 2,77 vezes maior em pacientes portadores de CPT que em indivíduos afetados por doenças benignas da tireoide. Adicionalmente, em pacientes com carcinoma da tireoide, a incidência da associação com TH é 1,99 vezes maior entre aqueles com CPT que em pacientes com outros tipos histopatológicos de câncer da glândula<sup>11</sup>. Indiretamente, esses achados podem sugerir uma predisposição de pacientes portadores de TH ao desenvolvimento de CPT. Em nossa casuística, foram encontrados 26,8% de TH em 41 casos de carcinoma papilífero e 6,65% em 198 de bócio multinodular ( $p = 0,005823$ ). Entretanto, na presente casuística, houve 45 pacientes submetidos à tireoidectomia menos que total por bócio nodular, portanto, doença benigna, em nenhum deles se evidenciando tireoidite, o que se explica pelo fato de realizarmos tireoidectomia total como rotina nos casos de doença nodular associada à TH. Com isso, esses 45 casos não puderam ser incluídos nessa análise estatística.

Nesse sentido, o RET/TPC, que é um rearranjo do RET, um gene que codifica um receptor tirosino-quinase, é descrito como um dos mecanismos da associação entre TH e CPT<sup>19</sup>. Esse oncogene foi encontrado na grande maioria de tecidos contendo TH com ausência de CPT detectável, o que pode demonstrar uma progressão para o câncer a partir da tireoidite crônica<sup>15,20</sup>. A presença de RET/TPC não deve ser sinônimo de câncer, mas sim que sugere mecanismos moleculares de carcinogênese<sup>21</sup>.

Outro mecanismo descrito é a expressão de p63, proteína supressora de tumor homóloga ao p53, sendo encontrada em cerca de 81% das TH e CPT e não sendo encontrada em tecidos tireoidianos normais, doença de Graves e outros tumores tireoidianos<sup>17</sup>.

Neste estudo, em 26,8% dos casos, havia coexistência entre a TH e o CPT, o que pode sugerir uma correlação, ainda que sem grupos de controle para análise estatística, mas consistente com dados da literatura, em que pode variar entre 20% e 37,5%<sup>3,22,23</sup>.

A predominância do sexo feminino neste estudo, tanto entre os associados com TH quanto entre os não associados, está de acordo com a literatura<sup>3,5,8,11</sup>, sendo uma epidemiologia compatível com o CPT. É sabido que as mulheres expressam autoimunidade tireoidiana mais comumente que homens e essa tendência é ainda mais óbvia no período pós-menopausa. Entretanto, nosso estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero, o que se pode atribuir ao pequeno número de homens entre os pacientes. O mesmo pode ser inferido em relação à idade média dos acometidos, não houve diferença entre os dois grupos e está de acordo com a literatura, com maior predominância em indivíduos por volta dos 50 anos de idade<sup>1,2,4</sup>.

Entre os diferentes estágios da doença, não houve diferença significativa entre a presença ou não de TH associada, em conformidade com dados da literatura<sup>24</sup>. Alguns autores sugerem um curso menos agressivo quando há associação de TH com o CPT<sup>3,23</sup>, com tendência ao menor tamanho do tumor, menor acometimento linfonodal e maior sobrevida<sup>25</sup>. Estudo populacional não encontrou diferença significativa estatisticamente baseado na presença de TH, apesar de uma tendência a uma melhor sobrevida em caso de coexistência<sup>11</sup>. A meta-análise de três estudos, reunindo 2552 pacientes, realizada na mesma publicação, sugeriu melhor sobrevida livre de doença nos pacientes com CPT associado à TH. Similarmente, a sobrevida global foi também superior nesse grupo em quatro de cinco estudos analisados quanto a esse parâmetro. A razão exata para essas diferenças não parece clara.

A confirmação definitiva de uma associação causal entre TH e CPT requereria um estudo prospectivo longitudinal de pacientes portadores de TH. No momento, a melhor abordagem para pacientes com TH, especialmente

para aqueles com a variante nodular da doença é o acompanhamento cuidadoso, tanto por meio do seguimento clínico como também da realização do estudo citopatológico dos nódulos. A abordagem cirúrgica deve ser a tireoidectomia total, desde que os casos de associação das duas condições são muito mais frequentemente multicêntricos (93%) do que nos casos sem associação (50%)<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Há uma proporção de 26,8% de pacientes que possuem associação entre TH e CPT, porém, sem diferenças em relação ao tamanho do tumor. Mais estudos são necessários para avaliar maior desenvolvimento de neoplasias em pacientes portadores de TH e avaliar os possíveis fatores que desencadeiam a carcinogênese, o que pode contribuir para a prevenção, diagnóstico precoce e terapias alvo.

## REFERÊNCIAS

1. Camandaroba MPG, Mata LS, Almeida LB, Miranda JS, Neves MP. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: uma série de casos. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(3):255-61.
2. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(4):503-9.
3. Camboim DC, Figueirôa VMSM, Lima DNO, Abreu-e-Lima P, Abreu-e-Lima MCC. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(1):75-82.
4. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955;70(2):291-7.
5. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):458-63.
6. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1998;8(3):197-202.
7. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg.* 2005;71(10):874-8.
8. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg.* 2001;25(5):632-7.
9. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res.* 2007;150(1):49-52.
10. Sclafani AP, Valdes M, Cho H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management. *Laryngoscope.* 1993;103(8):845-9.
11. 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(6):1070-6.
12. Crile G Jr, Hazard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gynecol Obstet.* 1962;115:101-3.
13. Crile G Jr. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;147(3):350-2.
14. Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med.* 1985;312(10):601-4.
15. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope.* 1997;107(1):95-100.
16. Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* 2001;32(1):24-30.
17. 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(8):764-9.
18. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse struma lymphomatosa. *Arch Klein Chir.* 1912;97:218-48.
19. 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(9):3603-10.
20. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2002;41(4):357-62.
21. 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(6):2414-23.
22. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens).* 2010;9(4):312-17.
23. 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(8):1228-34.
24. Kim SK, Song KH, Lim SD, Lim YC, Yoo YB, Kim JS, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis. *Thyroid.* 2009;19(2):137-41.
25. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin JD. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol.* 2011;22(3):144-9.
26. Asanuma K, Sugeno 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(1-2):177-80.