

Lesão folicular: correlação entre achados da punção aspirativa por agulha fina de tireoide e exame anatomopatológico

Follicular lesion: correlation between findings of fine needle aspiration of thyroid and histological study

Daniela Rezende Portes de Almeida¹, Carla Regina dos Santos Pallone¹, Cássia Veridiana Dourado Leme Bueno¹, Mariana Carvalho Santos Tavares¹, Nathalia Mastrocola Luz¹, Paula Bombonato Strini Paixão¹, Lúcia Helena Bonalume Tacito¹, Antônio Carlos Pires¹

Recebido da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A punção aspirativa por agulha fina é um método de alta acurácia no diagnóstico pré-operatório de nódulos tireoidianos, porém, quando se trata de lesões de padrão folicular, ainda há limitação diagnóstica na distinção entre lesões benignas e malignas. O objetivo deste estudo foi determinar a taxa de malignidade em lesões foliculares de tireoide a partir do exame anatomopatológico de pacientes cirurgicamente tratados em centro médico quaternário. **MÉTODOS:** Análise observacional retrospectiva dos casos de lesão folicular de tireoide investigados em ambiente ambulatorial pela disciplina de Endocrinologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto no período entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. **RESULTADOS:** Dentre o total de 1.150 punções aspirativa por agulha fina realizadas, 841 tiveram diagnóstico citológico de benignidade (73,13%), 117 tiveram diagnóstico de malignidade (10,17%) e 192 tiveram diagnóstico de lesão folicular de significado indeterminado (16,70%). Destes, 144 (75%) foram submetidos à tireoidectomia para diagnóstico anatomopatológico confirmatório, tendo prevalência de malignidade em 36,80%. Houve predomínio do carcinoma papilífero de tireoide (20,83%), seguido do carcinoma folicular de tireoide (15,28%) e apenas um caso de carcinoma medular de tireoide (0,69%). **CONCLUSÃO:** A taxa de malignidade nas citologias de padrão folicular, após correlação histológica neste serviço, foi superior à estimada na literatura, o que evidencia o valor da punção aspirativa por agulha fina como um exame de *screening* de nódulos tireoidianos e reforça a importância da confirmação histopatológica, para correto tratamento e seguimento desses pacientes.

Descritores: Nódulo da glândula tireoide/diagnóstico; Nódulo da glândula tireoide/patologia; Citodiagnóstico; Biópsia por agulha fina

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The fine needle aspiration is a method of high accuracy in preoperative diagnosis of thyroid nodules, but when it comes to follicular lesions there are still limitations in diagnostic distinction between benign and malignant lesions. The aim of this study was to determine the rate of malignancy in thyroid follicular lesions from the pathologic exam of patients surgically treated in a quaternary medical center. **METHODS:** Retrospective observational analysis of cases of thyroid follicular lesions investigated in an outpatient basis by the Endocrinology Department, at Hospital de Base, in the city of São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil, in the period between January 1, 2000 and December 31, 2012. **RESULTS:** Among a total of 1,150 fine needle aspirations, 841 had benign cytological diagnosis (73.13%), 117 had diagnosis of malignancy (10.17%) and 192 had diagnosis of follicular lesions of undetermined significance (16.70%). Of these, 144 (75%) underwent thyroidectomy for confirmatory histological diagnosis, with prevalence of malignancy in 36.80%. There was a predominance of papillary thyroid carcinoma (20.83%), followed by follicular thyroid carcinoma (15.28%) and only one case of medullary thyroid carcinoma (0.69%). **CONCLUSION:** The rate of malignancy in follicular cytology after histologic correlation in our service was higher than that estimated in the literature, showing the value of fine needle aspiration as a screening test for thyroid nodules, and reinforcing the importance of histopathological confirmation for correct handling and follow-up of these patients.

Keywords: Thyroid nodule/diagnosis; Thyroid nodule/pathology; Cytodiagnosis; Biopsy, fine-needle

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos (NT) compreendem achados clínicos comuns cuja prevalência varia de 3 a 7% da população geral⁽¹⁾. Na avaliação ultrassonográfica (US), essa estimativa aumenta para 20 a 76%⁽¹⁻³⁾. Esses nódulos são mais comuns na popula-

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 16/10/2013 – Data de aceite: 15/01/2014
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Daniela Rezende Portes de Almeida
Avenida Jamil Ferez Kfoury, 51/31 – Jardim Panorama
CEP: 15091-240 – São José do Rio Preto, SP, Brasil
E-mail: danielarezende38@yahoo.com.br

ção idosa, em mulheres, em indivíduos residentes em áreas com deficiência de iodo e naqueles com antecedentes de exposição à radiação. Nos Estados Unidos, a incidência anual estimada dos NT é de 0,1% ao ano, o que corresponde a 300 mil casos novos por ano⁽¹⁾.

O câncer de tireoide é a neoplasia mais comum na região da cabeça e pescoço, representando 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos, possuindo prevalência 3 vezes maior no gênero feminino, embora essa diferença decline após os 48 anos^(4,5). Dentre os NT, o câncer de tireoide ocorre em 5 a 10% dos casos em adultos e em até 26% em crianças⁽¹⁾. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2012, a estimativa foi de 10.590 casos novos de câncer da tireoide no Brasil, com um risco estimado de 11 casos a cada 100 mil mulheres⁽⁶⁾.

Em razão da grande prevalência dos NT, fica estabelecida a necessidade de uma abordagem seletiva dos pacientes, com a finalidade de realizar a distinção entre lesões benignas, que devem ser seguidas clinicamente, e as com maior risco de malignidade, encaminhadas à cirurgia^(1,7). Inicialmente, a US pode auxiliar na avaliação do risco de malignidade de NT. São considerados suspeitos aqueles NT hipocogênicos, sólidos ou mistos com componente sólido, mal delimitados, sem halo e com aumento do fluxo nodular central visto pelo Doppler^(8,9). No entanto, não é possível diferenciar com certeza lesões malignas de benignas apenas pela US⁽⁸⁾.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é, certamente, um método de alta acurácia para a diferenciação entre lesões benignas e malignas da tireoide, sendo tecnicamente simples e de fácil execução ambulatorial^(4,10). Tem sensibilidade de 68 a 98% para NT e especificidade de 72 a 100%⁽¹⁾. A PAAF guiada por US apresenta resultados superiores quando comparada com a punção guiada pela palpação manual. Os resultados citológicos, por meio da avaliação da celularidade, podem ser benignos (60 a 70%), malignos (5 a 10%), suspeitos ou indeterminados (10 a 20%) e inadequados (10 a 15%)⁽⁹⁾. Aqueles classificados como indeterminados representam um dilema clínico, devido à dificuldade de classificá-los como benignos ou malignos^(1,9).

A dificuldade de diagnóstico diferencial é decorrente, além da semelhança citológica das duas lesões, da impossibilidade de verificar, na PAAF, se há invasão de vasos e/ou cápsula, que são os critérios que determinam malignidade^(5,7,11). Para esses nódulos, tem sido recomendado o uso do termo “lesão folicular” ou, ainda, “padrão folicular” (PF). Além do adenoma folicular e do carcinoma folicular, o termo citológico PF também pode incluir outras condições, como os nódulos hiperplásicos, adenomas de Hürthle, carcinomas de Hürthle e a variante folicular do carcinoma papilífero da tireoide⁽⁹⁾. Embora de 10 a 30% de todas as PAAFs resultem no diagnóstico PF, na prática clínica, somente 20% dos nódulos têm diagnóstico de carcinoma na análise histológica final^(9,12). Além do estudo anatomopatológico, características macroscópicas dos NT, como a presença de aderências da tireoide, necrose e a má delimitação do nódulo, também são fatores indicativos de malignidade, auxiliando nos resultados da PAAF e da biópsia de congelação para diferenciação entre doença benigna e maligna⁽¹³⁾.

Recentemente, a busca por marcadores moleculares associados à análise citológica de NT parece ser o foco de pesquisas^(11,14). Diversos grupos investigam alterações genéticas específicas das lesões benignas ou malignas com o objetivo de identificar genes diferencialmente expressos, que possam ser utilizados como marcadores de diagnóstico^(2,11,15).

Diante do exposto, a proposta do estudo foi determinar a taxa de malignidade em lesões foliculares de significado indeterminado de tireoide.

MÉTODOS

Foram analisados prontuários médicos de 1.150 pacientes em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, em São José do Rio Preto (SP), submetidos à PAAF de tireoide, no período entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. Os achados citológicos foram classificados em benignos, malignos e indeterminados (lesão folicular), de acordo com a classificação da *American Thyroid Association*⁽¹⁶⁾. Amostras insatisfatórias foram excluídas da análise. Dados do estudo anatomopatológico de 144 pacientes com citologia compatível com lesão folicular foram obtidos para avaliar a taxa de malignidade nesse serviço. Tratou-se de um estudo descritivo, cujos resultados foram resumidos por frequências absolutas e percentuais.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), número do CAAE: 14739913.9.0000.5415.

RESULTADOS

Foram avaliadas 1.150 PAAF de tireoide, dentre as quais 841 tiveram diagnóstico citológico de benignidade (73,13%), 117 tiveram diagnóstico de malignidade (10,17%) e 192 tiveram diagnóstico de lesão folicular de significado indeterminado (16,70%).

Destes, 144 pacientes (75%) foram submetidos à tireoidectomia total para diagnóstico anatomopatológico confirmatório. Os demais foram excluídos por apresentarem contraindicação à cirurgia ou por perda de seguimento. Dentre os indivíduos operados, 93,06% eram mulheres (n=134). A média de idade foi de 48,23 anos (idade mínima de 15 anos e máxima de 78 anos). Após análise histopatológica, foram confirmados 91 casos benignos (63,19%) e 53 casos malignos (36,80%). Dentre os casos benignos, houve 40 casos de adenoma folicular (27,78%), 35 casos de bócio coloide (24,31%), 6 casos de tireoidite de Hashimoto, 5 casos de hiperplasia folicular, 4 casos de bócio coloide associado à tireoidite de Hashimoto e 1 caso de doença de graves, que, juntos, corresponderam a 11,11%. Dentre os casos de malignidade, houve 30 casos de carcinoma papilífero de tireoide (20,83%), 22 casos de carcinoma folicular de tireoide (15,28%) e apenas 1 caso de carcinoma medular de tireoide (0,69%).

DISCUSSÃO

A despeito da alta prevalência de NT, a malignidade é encontrada em apenas 5% dos nódulos ressecados⁽¹⁾. Dessa manei-

ra, a PAAF é um método de *screening* para diferenciar lesões da tireoide benignas das malignas. Entretanto, apresenta limitação para o diagnóstico de lesões foliculares, as quais não podem ser diferenciadas por critérios citológicos. Essas lesões são descritas como atípicas ou de significado indeterminado e apresentam taxa de malignidade bastante variável na literatura (20 a 30%)⁽¹⁴⁾, acarretando, muitas vezes, indicações cirúrgicas desnecessárias. Com o intuito de padronizar a impressão diagnóstica do citopatologista, evitando, assim, confusões interpretativas, o *National Cancer Institute* estabeleceu uma classificação conhecida como Sistema Bethesda⁽¹⁷⁾.

De acordo com essa classificação, são propostas seis categorias para laudos citopatológicos de tireoide: (I) não diagnóstica/insatisfatória; (II) benigna; (III) atípicas/lesão folicular de significado indeterminado; (IV) suspeito de neoplasia folicular/neoplasia folicular; (V) suspeito de malignidade; (VI) maligno. O risco de malignidade geral estimado varia de 5 a 15% na categoria III, 10 a 30% na categoria IV e 50 a 70% na categoria V⁽¹⁷⁾. Preconiza-se que a categoria III seja utilizada somente quando absolutamente necessária, com frequência geral $\leq 7\%$ ⁽¹⁰⁾.

Neste serviço, a frequência de lesão folicular foi de 16,7%, maior que a preconizada. Entretanto, estudos publicados apresentam uma grande variabilidade na aplicação dessa categoria, com frequências variando de 2,5 a 28,6% das PAAF⁽¹⁸⁾. Esse dado reflete a subjetividade de interpretação dos achados citológicos e a pobre concordância entre diferentes observadores antes do advento do Sistema de Bethesda. Além disso, resultados discordantes entre diferentes centros podem ser decorrentes das técnicas do procedimento, como tamanho da agulha e uso de US para guiar a punção, e das próprias técnicas de fixação do material⁽¹⁰⁾. Para minimizar essas discordâncias, o Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Carcinoma Diferenciado de Tireoide, de 2013, recomenda a repetição da PAAF nos casos de lesão folicular em 3 a 6 meses. Se houver persistência do resultado, a cirurgia é indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo $>2\text{cm}$, sendo os demais casos acompanhados⁽¹⁾. Essa recomendação é baseada em estudos, como o de Faquin e Baloch⁽¹⁴⁾, que evidenciou taxa de malignidade de 15% com uma única punção aspirativa e de 27% quando a mesma era repetida, demonstrando que uma segunda punção aspirativa, nos casos de lesões foliculares, melhora a acurácia do teste⁽¹⁰⁾ e claramente permite melhor seleção dos casos encaminhados para tireoidectomia total (43% de indicação cirúrgica nos pacientes repuncionados *versus* 60% de indicação nos casos com única punção)⁽¹⁴⁾. Em outro estudo, Ratour et al.⁽¹⁸⁾ evidenciaram que, em uma segunda PAAF, 48,8% dos diagnósticos de lesão folicular foram reclassificados como benignos e 31,4% como outra categoria.

No presente estudo, a prevalência de câncer nas citologias de PF foi de 36,8% – maior que a estimada pelo Sistema de Bethesda, que é de 5 a 15%⁽¹⁷⁾. Taxas de malignidade superiores também foram descritas por outros autores^(8-10,12,14,18). Rios et al., em estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, observaram prevalência de 17,2%, provavelmente por se tratar de um serviço de referência em que alguns pacientes encaminhados haviam sido previamente avaliados por endocrinologistas e apre-

sentavam maior suspeita para malignidade⁽⁸⁾, fato que também pode ser considerado na interpretação dos nossos resultados. Outra possibilidade seria o viés de seleção, pois todos os nódulos encaminhados à cirurgia eram suspeitos de malignidade clínica ou ultrassonográfica. Outra justificativa provável é que nosso estudo, por conter citologias prévias à padronização pelo Sistema de Bethesda, tenha englobado pacientes que seriam atualmente classificados nas categorias IV e V, nas quais o risco de malignidade é maior (20 a 30% e 50 a 75%, respectivamente)⁽¹⁹⁾.

Em relação ao predomínio entre gênero e idade, observou-se que 93,1% dos casos de lesão folicular de tireoide pertenciam ao gênero feminino, com média de idade de 48,23 anos, assim como observado por outros estudos^(9,10,14,18). Entre os casos de malignidade, observaram-se carcinoma papilífero em 20,85%, carcinoma folicular em 15,28% e apenas um caso de carcinoma medular (0,69%), dados consistentes com a literatura^(8,10,20).

CONCLUSÃO

A punção aspirativa por agulha fina da tireoide é o método padrão-ouro na avaliação de nódulos tireoidianos. A variabilidade de seus resultados, principalmente nos casos de lesão folicular, como observado neste estudo, pode ser minimizada com a classificação citológica padronizada pelo Sistema de Bethesda. A repunção dos casos de lesão folicular também é recomendada, a fim de melhorar a acurácia do método, promovendo adequados tratamento e seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do Consenso Brasileiro. *Endocrinol Metab*. 2013;57(4):240-64
2. Cerutti JM. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos São o futuro? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):832-42.
3. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head Neck*. 2009;31(7):856-66.
4. Viana DM, Curioni AO, França LJJ, Paiva DL, Pompeu BF, Dedivitis RA. The histological rarity of thyroid cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(4):48-51.
5. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015-21.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro, 2012 [citado 20 mar 2013]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
7. Theoharis C, Adeniran AJ, Roman S, Sosa JA, Chhieng D. The Impact of Implementing the Bethesda System for Reporting of Thyroid FNA at an Academic Center. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(10):858-63.
8. Rio AL, Biscolla RP, Andreoni DM, Camacho CP, Nakabashi CC, Mamone MC, et al. Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(1):29-37.
9. Tucuncu Y, Berker D, Isik S, Akbaba G, Ozuguz U, Kucukler FK,

- et al. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine*. 2014;45(1):37-45.
10. Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2012;24(6):385-90.
 11. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of "hurthle-cellneoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol*. 2004;31(5):307-12.
 12. Conzo G, Troncone G, Docimo G, Pizza A, Sciascia V, Bellevicine C, et al. Cytologically undetermined follicular lesions: surgical procedures and histological outcome in 472 cases. *Ann Ital Chir*. 2013;84:251-6.
 13. Dedititis RA, Couto Netto SD, Castro MA, Pfuetzenreiter EG, Nardi CE, Barbara EC. Valor de predição para malignidade dos aspectos macroscópicos do nódulo tireoidiano. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2010;14(2): 225-30.
 14. Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of thyroid: diagnosis, management and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) Recommendations. *Diagn Cytopathol*. 2010;78(10):731-9.
 15. Ferreira RC, Ward LS, Adam RL, Leite NJ, Metze K, Matos PS. Contribuição da análise de textura do núcleo celular para o diagnóstico diferencial de lesões foliculares da tireoide: comparação com marcadores imunoistoquímicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(7):804-10.
 16. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):1-24.
 17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
 18. Ratour J, Polivka H, Dahan H, Hamzi L, Kania R, Dumuis R, et al. Diagnosis of follicular lesions of undetermined significance in fine-needle aspirations of thyroid nodules. *J Thyroid Res*. 2013;2013:250347.
 19. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mendel SJ. Thyroid aspiration cytology. Current Status. *Cancer J Clin*. 2009;59:99-110.
 20. Yoo C, Choi HJ, Im S, Jung JH, Min K, Kang CS, et al. Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular neoplasm: cytohistologic correlation and accuracy. *Korean J Pathol*. 2013;47(1):61-6.