

2 Agosto de 2013

ONCOLOGIA

ANÁLISE COMPARATIVA CITO-HISTOLÓGICA DA PATOLOGIA NODULAR DA TIROIDE

CYTO-HISTOLOGICAL COMPARATIVE ANALYSIS OF NODULAR THYROID DISEASE

Valter Melo Correia¹, José Pedro Matos¹, Pedro Oliveira¹, Manuela Ferreira¹, Mário Giesteira¹, Artur Condé¹¹ Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho, EPE**Autor responsável:**

Valter Oliveira Melo Correia | Av. Misericórdia, nº 25, 2ºD | 3700-192 São João da Madeira

Tlm.: 918616586 | Email: valtermelocorreia@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Verificar a correlação entre a CAAF e a histologia pós-operatória e a relação do sexo, idade e tamanho ecográfico dos nódulos com potencial de malignidade.

Resultados: Das CAAF, 40% eram benignas, 6% eram LFSI, 35% tumores foliculares, 7% LSM e 12% eram malignas. A citologia *benigna* foi confirmada histologicamente em 98% dos casos; 33% das LFSI e 20% dos tumores foliculares correspondiam a histologia maligna; as LSM foram confirmadas histologicamente em 57% dos casos; as citologias *malignas* foram confirmadas em 92% dos casos.

Constatou-se malignidade em 40% dos homens e 24% das mulheres.

Verificou-se uma taxa de malignidade de 57% para nódulos com mais de 4cm e 22% para doentes com mais de 50 anos.

Discussão/Conclusão: Verificou-se uma boa correlação cito-histológica dos nódulos tiroideus analisados.

A idade e o tamanho do nódulo podem constituir fatores de decisão na abordagem terapêutica dos nódulos cuja citologia é indeterminada ou suspeita.

Palavras-chave: Citologia aspirativa por agulha fina, Tiroide, Patologia nodular.

ABSTRACT

Objectives: To analyse the correlation between FNAC and the post-operative histology and the relation of sex, age and size of ultrasound measured nodules with malignant potential.

Results: Of the total FNAC, 40% were benign, 6% FLUS, 35% follicular neoplasm, 7% SfM, and 12% malignant. Benign cytology was histologically confirmed in 98% of the cases; 33% of the FLUS and 20% of the follicular neoplasms were found to be histologically malignant; the SfM cytology was confirmed in 57% of the cases; cytologic malignancy had a 92% histological correlation.

We found that 40% of men and 24% of women, had malignant thyroid nodules.

The malignancy risk was 57% for nodules with more than 4cm and 22% for patients with more than 50 years old.

Discussion/Conclusion: There was a good cyto-histological correlation in the thyroid nodules analysed, as compared to the international literature.

Age and size of the nodule may be deciding factors in the therapeutic management of nodules whose cytology is indeterminate or suspicious.

Key-words: Fine needle aspiration cytology, Thyroid, Nodular lesions.

INTRODUÇÃO

A patologia nodular da tireoide é uma entidade comum. Os dados de autópsia indicam uma prevalência de cerca de 50% de nódulos tireóideos com ≥ 1 cm na população em geral.^{1,2} A prevalência de nódulos palpáveis é de cerca de 4-7%,^{1,2} e a detecção por ultrassonografia de nódulos de qualquer tamanho é de cerca de 67%.³

Em termos gerais, são indicações para cirurgia a presença de nódulos tireóideos cujo tamanho condiciona sintomas ou quando existe suspeita ou malignidade confirmada.

A ultrassonografia e a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) são o *gold standard* no diagnóstico de patologia da tireoide, complementados mais recentemente pela utilização de marcadores moleculares.⁴

A CAAF na tireoide constitui um método diagnóstico amplamente disponível, pouco invasivo, bem tolerado e com baixo perfil de complicações na avaliação da patologia tireoideia, nomeadamente tumoral.⁵ O seu uso reduziu drasticamente a realização de tireoidectomias em doentes com nódulos benignos e permitiu realizar tratamentos mais agressivos e precoces em doentes com citologias malignas, que de outra forma poderiam ter um prognóstico mais reservado.⁶ A CAAF pode ser realizada por palpação ou ecograficamente guiada, aumentando, neste caso, a precisão diagnóstica à custa da redução de espécimes inadequados e menor taxa de falsos negativos.⁷ A terminologia deverá agrupar e uniformizar os resultados em 6 grupos conforme discriminado na **Tabela 1**.⁸

TAB. 1

CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA DAS CAAF, SEGUNDO BETHESDA.	
National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference	
Categoria Proposta	Risco de Malignidade (%)
Benigna	<1%
Lesão Folicular Significado Indeterminado (LFSI)	5-10%
Tumor Folicular	20-30%
Lesão Suspeita de Malignidade (LSM)	50-75%
Maligna	97-100%
Não Diagnóstica	Não aplicável

Sendo um método diagnóstico complementar extremamente útil, apresenta contudo algumas limitações, sobretudo no grupo que compreende as LFSI, os tumores foliculares e as LSM, também designado *Grupo Intermédio*, segundo a Classificação de Bethesda. Uma limitação comum é a incapacidade de distinguir adenomas microfoliculares benignos de carcinomas foliculares bem diferenciados. Esta situação também é aplicável a tumores de células de Hurthle que podem representar não só um adenoma mas também tiroidite linfocítica crónica (de

Hashimoto). Sendo o diagnóstico de malignidade associado aos tumores foliculares determinado pela presença de invasão capsular e/ou vascular, estas são condições não passíveis de avaliação citológica.

Outra limitação importante surge no diagnóstico de carcinomas papilares. Muitos artefatos produzidos durante a preparação das lâminas podem mimetizar alterações nucleares de carcinoma papilar, o que leva o citologista a não ter outra opção que não classificá-las de “suspeito para carcinoma papilar”.

A designação de *atipia celular*, frequentemente associada pelo clínico a malignidade, é relativamente comum e mais frequentemente observada nas alterações degenerativas, mas também na tiroidite de Hashimoto ou como alteração pós-rádica (cervical), situação esta associada a malignidade em 40% dos casos e frequentemente multifocal, sendo o seu diagnóstico citológico pouco sensível.

Por fim, a avaliação clínica sobrepõe-se a qualquer diagnóstico citológico. Se a história ou o exame objetivo apontam fortemente no sentido de malignidade, mas a citologia é a favor de benignidade, o nódulo tireóideo deverá ser sempre cirurgicamente excisado.⁹

O objetivo do trabalho é verificar a correlação entre a CAAF e a histologia pós-operatória e a relação do género, idade e tamanho ecográfico dos nódulos nos casos classificados citologicamente como *Lesão Folicular Significado Indeterminado*, *Tumor folicular* e *Lesão Suspeita de Malignidade* (Classe Intermédia), com vista a uma reflexão sobre a melhor atitude terapêutica nestes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado o estudo descritivo e retrospectivo dos processos clínicos de doentes submetidos a cirurgia tireoideia no Serviço de ORL e Cirurgia Cérvico-facial do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE (CHVNG/E), no período compreendido entre setembro de 2004 e maio de 2012. Foram analisados a idade e o sexo dos doentes, o tamanho dos nódulos tireóideos (determinado pelo maior eixo do nódulo obtido por ecografia), a citologia pré-operatória e a histologia pós-operatória.

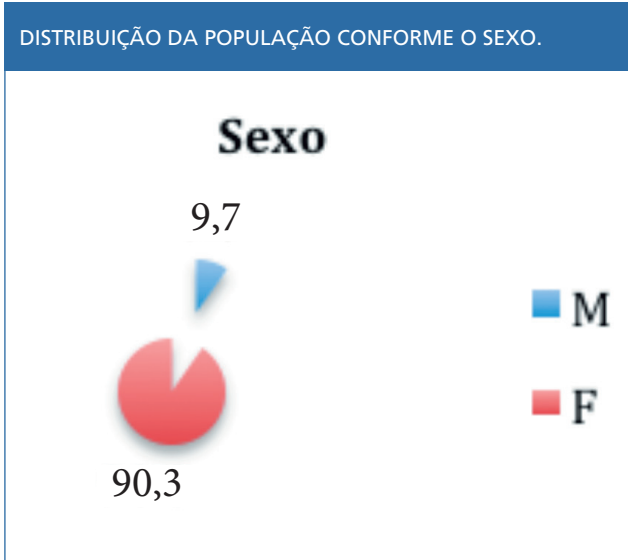
Foram analisados 124 processos clínicos, dos quais foram excluídos 21 que apresentavam citologia pré-operatória *não-diagnóstica*, não fazendo parte do âmbito do estudo.

As ecografias, as CAAF (por palpação ou guiadas por ecografia) e as histologias foram interpretadas por diferentes observadores.

RESULTADOS

Dos 103 processos analisados, 9,7% ($n=10$) correspondiam a doentes do sexo masculino e 90,3% ($n=93$) do sexo feminino (**Gráfico 1**).

GRAFE 1



As idades variaram entre os 19 e os 78 anos (média: 52,2 anos), sendo a idade média do sexo masculino de 58,4 anos e a do sexo feminino de 51,5 anos.

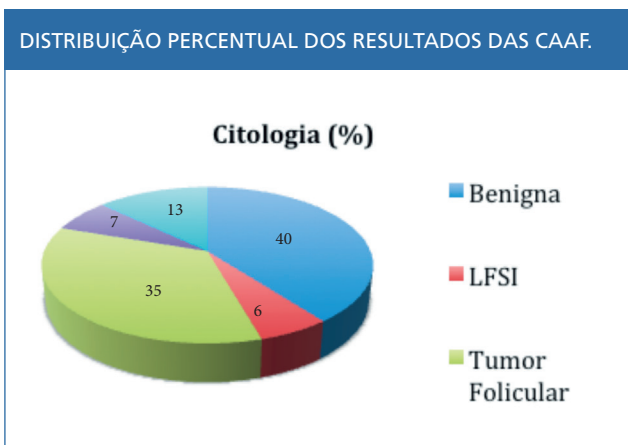
Das citologias analisadas, obtiveram-se os seguintes resultados (Tabela 2/Gráfico 2):

TAB. 2

DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DAS CITOLOGIAS ASPIRATIVAS POR AGULHA FINA (CAAF); LFSI – LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO, LSM - LESÃO SUSPEITA DE MALIGNIDADE.

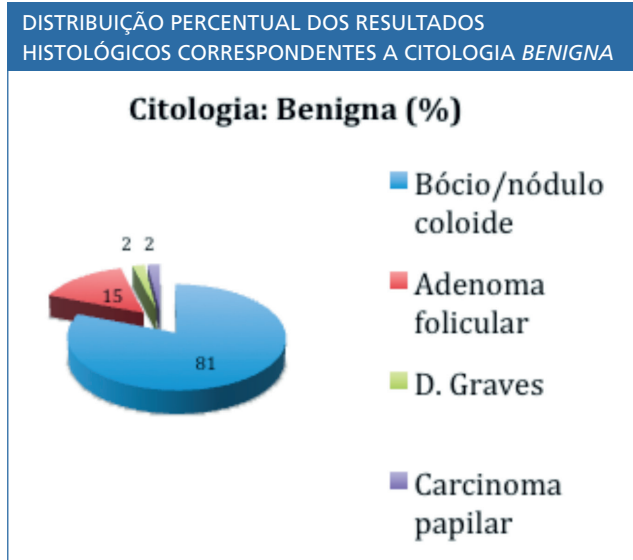
	Benigna	LFSI	Tumor Folicular	LSM	Maligna	Total
CAAF (nº total)	41	6	36	7	13	103

GRAFE 2



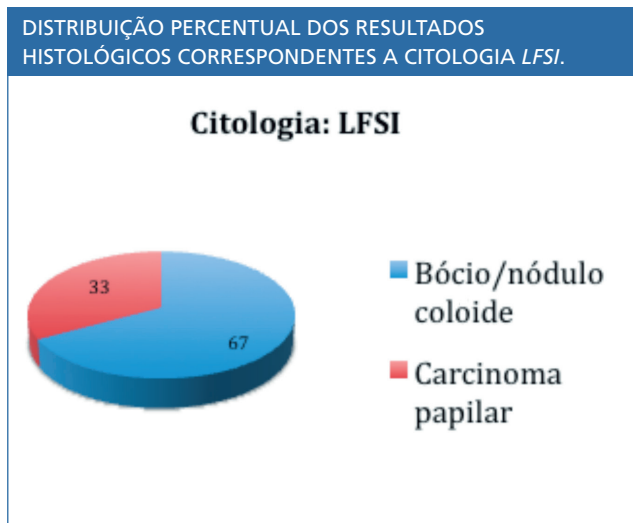
Das 41 citologias classificadas como *benignas*, 81% (n=33) correspondiam, em termos histológicos, a bócios/nódulos coloides, 15% (n=6) a adenomas foliculares, 2% a D. graves (n=1) e 2% (n=1) a carcinoma papilar (Gráfico 3). A citologia benigna foi confirmada histologicamente em 98% dos casos.

GRAFE 3



Foram submetidos a cirurgia (tireoidectomia parcial) os doentes cujas citologias foram classificadas como LFSI mesmo após repetição de CAAF, com vista a determinação de diagnóstico histológico. Desses, 67% (n=4) corresponderam a histologia compatível com bócio/nódulo colóide e 33% (n=2) a Carcinoma Papilar (Gráfico 4).

GRAFE 4

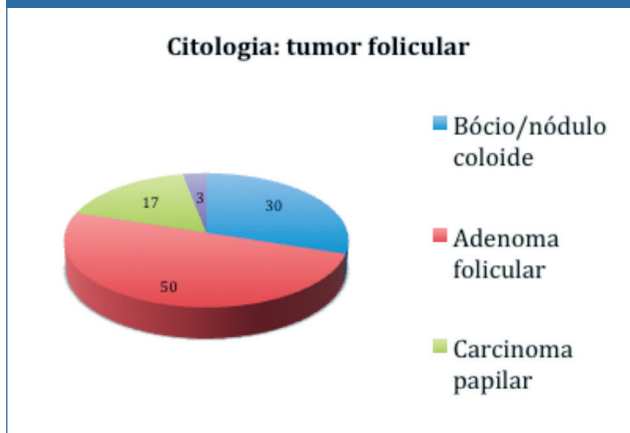


Verificou-se, assim, histologia maligna em 33% dos casos classificados citologicamente como LFSI.

Das citologias classificadas como *tumor folicular* (n=36), obtiveram-se 30% (n=11) de bócios/nódulos coloides, 50% (n=18) de adenomas foliculares, 17% (n=6) carcinomas papilares e 3% (n=1) carcinoma pouco diferenciado (Gráfico 5). A taxa de histologia maligna foi de 20%.

GRAF. 5

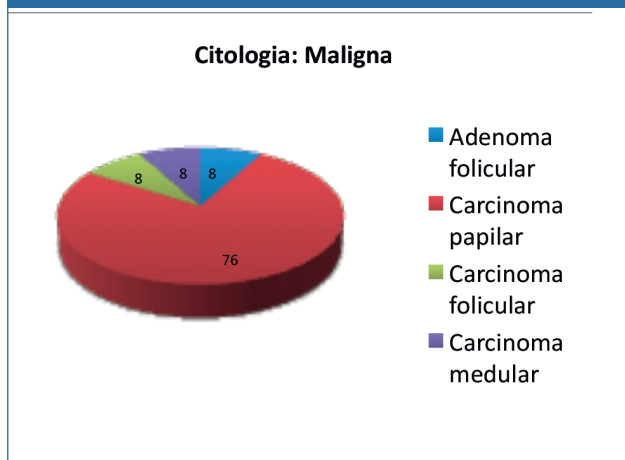
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS CORRESPONDENTES A CITOLOGIA TUMOR FOLICULAR.



Das lesões classificadas como suspeitas de *malignidade* ($n=7$), 43% ($n=3$) eram carcinomas papilares e 14% ($n=1$) carcinoma folicular, 14% ($n=1$) bócio/nódulo coloide, 29% ($n=2$) adenomas foliculares (Gráfico 6). A histologia foi maligna em 57% dos casos de LSM.

GRAF. 7

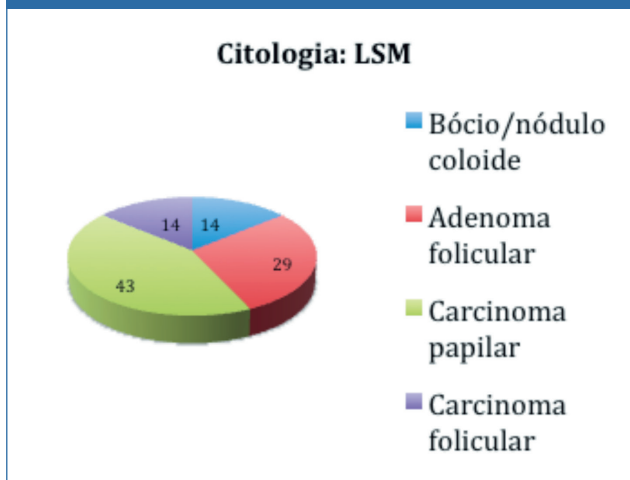
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS CORRESPONDENTES A CITOLOGIA MALIGNA.



Em termos globais, e em relação com o género, verificou-se uma taxa de malignidade para os doentes do sexo masculino de 40% e para o sexo feminino de 24%.

GRAF. 6

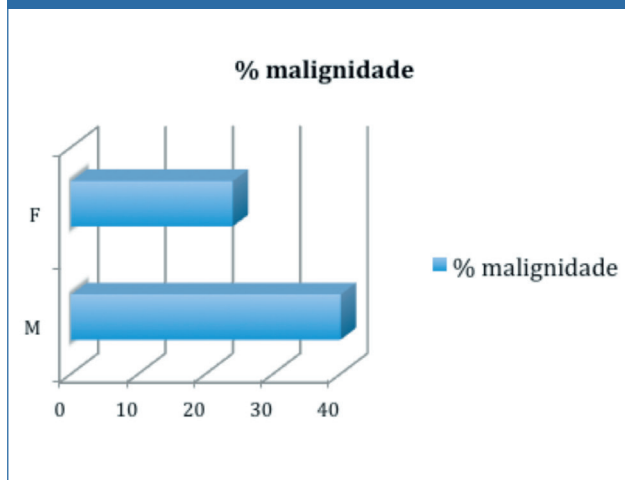
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS CORRESPONDENTES A CITOLOGIA LSM.



Finalmente, das lesões citologicamente *malignas* ($n=13$), apenas 8% ($n=1$) eram histologicamente benignas e cujo resultado foi de adenoma folicular. Todas as restantes citologias foram confirmadas histologicamente [76% ($n=10$) carcinomas papilares, 8% ($n=1$) carcinoma folicular e 8% ($n=1$) carcinoma medular] (Gráfico 7).

GRAF. 8

TAXA DE MALIGNIDADE RELATIVAMENTE AO SEXO, DA TOTALIDADE DOS DOENTES SUBMETIDOS A TIROIDECTOMIA.



Do universo de 103 doentes, 48% ($n=49$) corresponderam, em termos citológicos, a doentes de classe intermédia (LFSI, tumor folicular e LSM). Analisando o grupo em relação ao tamanho ecográfico dos nódulos, 15% ($n=7$) tinham mais de 4cm, dos quais 57% ($n=4$) eram malignos; 75% ($n=42$) dos doentes apresentaram nódulos com menos de 4cm, dos quais 21% ($n=9$) eram malignos e 79% ($n=33$) benignos. Em relação à idade, 55% ($n=27$) dos doentes tinham mais de 50 anos dos quais 22% ($n=6$) tinham histologias malignas; 45% ($n=22$) doentes tinham menos de 50 anos, dos quais 32% ($n=7$) era malignos e 68% ($n=15$) benignos.

Todos os doentes pertencentes à classe citológica *Intermédia* eram do sexo feminino.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Verificou-se uma boa correlação cito-histológica dos nódulos tiroideus analisados, estando de acordo com a mais recente literatura¹⁰ (Tabela 3).

TAB. 3

TAXAS DE MALIGNIDADE CORRESPONDENTES AOS GRUPOS CITOLÓGICOS DESCRITOS.

Diagnóstico	CHVNG	Yassa <i>et al.</i>	Yang <i>et al.</i>	Nayar e Ivanovic
Benigno	2%	0,3%	0,7%	2%
LFSI	33%	24%	19,2%	6%
Tumor Folicular	20%	28%	32,2%	14%
LSM	57%	60%	64,8%	53%
Maligno	92%	97%	98,4%	97%

Está estabelecida a elevada sensibilidade e especificidade nos casos de diagnóstico citológico benigno e maligno, verificando-se, contudo, maior variação relativamente aos casos classificados como LFSI, tumor folicular e LSM. De salientar que, no presente estudo, os doentes com diagnóstico histológico de LFSI na primeira biópsia, eram encaminhados para repetição de CAAF, determinando uma amostra mais reduzida para o presente estudo. Aqueles que mantinham o mesmo resultado, após repetição, eram encaminhados para tireoidectomia parcial para caracterização histológica definitiva. A amostra mais reduzida no grupo citológico *maligno*, também condicionou, provavelmente, a menor taxa de malignidade comparativamente aos estudos citados.

Nas lesões com características citológicas da Classe Intermédia (LFSI, tumores foliculares e LSM), a idade e o tamanho do nódulo podem constituir fatores de decisão na abordagem terapêutica. Nos estudos realizados por Tuttle *et al.* e Schlinkert *et al.*, demonstrou-se maior risco de malignidade dos doentes com tumor folicular em nódulos com mais de 4 centímetros de diâmetro e mais de 50 anos de idade. Estes autores defendem a subdivisão dos doentes cujo diagnóstico citológico é de tumor folicular (risco de malignidade de 20%) de acordo com o risco de malignidade, em função dessas características clínicas. Esta divisão permitiria determinar quais os doentes a ser observados clinicamente e aqueles com indicação para intervenção cirúrgica para caracterização histológica definitiva.^{11,12}

No presente estudo e dentro do grupo dos doentes com citologias de *classe intermédia*, o tamanho ecográfico do nódulo superior a 4cm associou-se a malignidade histologicamente confirmada em 57% dos casos, enquanto nos nódulos de menores dimensões a percentagem foi inferior, apenas de 21%. Em relação à estratificação segundo a idade, a malignidade histológica foi confirmada em 22% dos nódulos em doentes com idade superior a 50 anos e em 37% nos mais jovens. A

mais recente literatura refere que têm maior risco de malignidade os doentes com nódulos tiroideus nos extremos etários (menos de 20 e mais de 60 anos de idade). O facto de se ter obtido, no presente estudo, uma taxa de malignidade superior para os doentes com menos de 50 anos, pode ser resultado, por um lado, do tamanho reduzido da amostra e por outro, de um número significativo de doentes jovens com histologia maligna.

Deste modo, parece aceitável fazer uma correlação teórica entre os dados obtidos pelo presente estudo e os citados anteriormente.

A influência do sexo na taxa de malignidade dos doentes da Classe Intermédia não foi passível de ser avaliada, dado que todos os elementos eram do sexo feminino.

Uma limitação importante do estudo é a dimensão da população estudada ser reduzida e ser constituída maioritariamente por elementos do sexo feminino, assim como o facto de as ecografias, citologias e as histologias não terem sido sempre efetuados pelos mesmos observadores.

Serve o presente trabalho para sustentar a prática clínica desenvolvida pelo serviço de ORL e Cirurgia Cérvico-facial do CHVNG/E e também servir como orientação para futuros trabalhos, nomeadamente, na correlação clínico-imagiológica dos nódulos estudados relativamente ao risco de malignidade, procurando desta forma diminuir o número de cirurgias efetuadas em doentes com patologia benigna.

Em suma, tentou adquirir-se um conhecimento mais aprofundado e crítico das avaliações citológicas, sua relação com fatores demográficos e clínicos preditivos de malignidade, com vista a minimizar a probabilidade de procedimentos desnecessários.

BIBLIOGRAFIA

1. Mortensen JD, Woolner LB, Bennet WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15(10):1270-80.
2. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4):577-91.
3. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Inter Med* 1994;154(16):1838-40.
4. Bomeli, SR, Lebeau, SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin N Am* 43 (2010);229-238.
5. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-384.
6. Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 1997;81(4):253-9.
7. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21.
8. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-needle aspiration state of the Science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-37.
9. Bailey B, Johnson J. Head and Neck Surgery – Otolaryngology 4th Edition; vol 2, (116):1637.
10. Jo, Vickie et al. Malignancy Risk for Fine needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010;134:450-6.
11. Schlinkert RT, van Heerden JA, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is suspicious for follicular neoplasm. *Mayo Clinic Proc* 1997;72(10):913-6.
12. Tuttle RM et al. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine needle-aspiration. *Thyroid* 1998;8(5):377-83.