

# Editorial

## *Punção Aspirativa por Agulha Fina da Tireóide: a precisão e solidez de um método diagnóstico*

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido utilizada há mais de 50 anos para o diagnóstico pré-operatório de lesões da tireóide<sup>1</sup>. Durante este tempo os princípios básicos da técnica têm-se mantido inalterados e o seu sucesso depende de uma técnica de aspiração cuidadosa e de uma boa interpretação dos achados cito-morfológicos. Embora o procedimento se tenha mantido quase inalterado ao longo do tempo, algumas técnicas adicionais têm contribuído para a melhoria da sensibilidade e especificidade da citologia aspirativa, embora de forma isolada ela permaneça superior à clínica, cintilografia ou ecografia em termos de especificidade diagnóstica.

Há dois pontos críticos na técnica de PAAF da tireóide: as taxas de material inadequado para o diagnóstico e os chamados casos indeterminados, em que a citologia não permite, com segurança, um diagnóstico definitivo de benignidade ou malignidade. Em relação ao material inadequado ou insuficiente, está bem estabelecido na literatura, que o uso da ecografia para guiar a punção aspirativa diminui o número de casos inadequados para o diagnóstico, aumenta a especificidade e sensibilidade do método e permite o diagnóstico de carcinomas incidentais, não-palpáveis<sup>2,3</sup>. A nossa experiência pessoal mostra que usando ecografia para guiar a punção aspirativa em nódulos da tireóide (incluindo os infra-centimétricos), as taxas de material insatisfatório são inferiores a 7%<sup>4</sup>. Outros autores mostram que quando a aspiração é feita pelo patologista, as taxas de material adequado podem chegar mesmo aos 97%<sup>5</sup>. Portanto, em nossa opinião, a adequidade do material não é um problema maior em citologia aspirativa da tireóide, pois ela pode chegar a valores inferiores a 1% se estabelecermos avaliação "on-site" do material aspirado<sup>6</sup>.

Não há dúvida de que a introdução do método da PAAF reduziu significativamente o número de lobectomias/tireoidectomias diagnósticas. A PAAF da tireóide tem um elevado valor predictivo negativo para neoplasias e permite distinguir claramente

situações benignas como bócios e tireoidites de neoplasias como carcinomas papilares, medulares, pouco diferenciados e indiferenciados. Entretanto, a outra área "cinzenta" do método é a existência de situações em que do ponto de vista citológico é impossível distinguir entre adenoma folicular, carcinoma bem diferenciado e áreas de hiperplasia em tireoidites ou bócios. Estes casos mostram uma elevada celularidade, sobreposição nuclear e presença de microfolículos. Na nossa prática, chamamos estes casos de tumor folicular e colocamos uma recomendação, do tipo: "a designação citológica de tumor folicular pode corresponder a área nodular adenomatosa em bócio/tireoidite, adenoma ou carcinoma. A caracterização definitiva da lesão, nestas situações, somente poderá ser feita por estudo histopatológico do nódulo com especial atenção a presença ou não de invasão capsular". Na nossa prática, estes casos correspondem a 6,5% do total de casos de PAAF de tireóide. Em certas situações onde alguns critérios de incerteza estão presentes mas ainda não são suficientes para chamarmos de tumor folicular, colocamos uma recomendação para repetir o aspirado num período de 3 a 6 meses, sendo que na segunda aspiração grande parte destes casos são definitivamente resolvidos em termos diagnósticos.

Nos últimos anos várias técnicas tem sido sugeridas na tentativa de diminuir o número de casos indeterminados em citologia tireoidiana. Neste número da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Tominori e colaboradores demonstram que o uso combinado da interpretação da imagem ecográfica com a interpretação citológica pode aumentar a especificidade diagnóstica em nódulos tireoideos com citologia indeterminada. Estes autores igualmente sugerem que a introdução de novos métodos imagiológicos como o PET poderia ainda trazer maior definição para qual dos nódulos deveriam ser operados quando tivessem um diagnóstico citológico indeterminado. Entretanto, neste mesmo estudo os autores fazem

referência a possível utilização da biópsia por agulha grossa e estudo com galectina-3 em nódulos com proliferação folicular indeterminada. Do nosso ponto de vista esta técnica não é de grande auxílio e até deveria ser contra-indicada na investigação de nódulos tireoideos. Até ao momento, não há nenhuma evidência de que a biópsia por agulha grossa tenha qualquer vantagem sobre a PAAF na investigação clínica de nódulos tireoideos, mesmo na distinção entre tumores foliculares benignos e malignos. Recentemente, um grupo de autores ingleses, adeptos desta técnica, publicaram os seus resultados comparando biópsia por agulha grossa guiada por ecografia versus PAAF da tireóide guiada por palpação<sup>8</sup>. Mesmo, com a vantagem da ecografia, não conseguiram demonstrar uma vantagem clara da biópsia por agulha grossa, que apesar de ter menos casos de material insuficiente, facto que pode ser mais atribuído ao uso da ecografia, apresentava menor especificidade geral e para o diagnóstico de malignidade. Nos casos de material insuficiente da biópsia por agulha grossa, em 25% a investigação posterior demonstrou malignidade, facto que aconteceu em 11% dos casos de material insuficiente na PAAF. Entretanto, vale a pena chamar a atenção que estes resultados reforçam a ideia de que todos os casos de material insuficiente em PAAF de tireóide necessitam ser re-avaliados. Antes de pensar em introduzir a metodologia da agulha grossa em tireóide, deve-se pensar no que ocorreu em outros órgãos como a mama. Além de em muitas situações a chamada “zona cinzenta” se manter (por exemplo, as lesões papilares na mama), aumentou o índice de complicações locais (por exemplo, hematomas) e são descritas alterações teciduais secundárias à biópsia por agulha grossa, que prejudicam a análise histológica final<sup>9</sup>.

Embora estudos iniciais tenham demonstrado uma certa especificidade da galectina-3 para lesões malignas, vários estudos recentes mostram que um grande número de casos benignos também são positivos para este marcador. Mesmo usando um amplo painel de marcadores (HBME-1, ERK, p16, CK19, Galectina-3), o que não é factível em material citológico, estudos com grande número de casos mostram que nenhum deles é específico de malignidade e somente seu uso conjunto poderia ter alguma utilidade<sup>10</sup>. O uso de testes moleculares, cada vez mais aplicados a material citológico<sup>11</sup>, deveria em situações de citologia indeterminada, serem extremamente sensíveis e um teste negativo deveria excluir malignidade. Até o momento, os

melhores genes candidatos para o teste seriam o *ras* e o *braf*<sup>12</sup>, os quais estão mutados em carcinomas foliculares e papilares respectivamente. Entretanto, mesmo testando ambos simultaneamente, alguns carcinomas histologicamente comprovados não são detectados.

Apesar da limitação dos métodos imagiológicos, imuno-histoquímicos e moleculares, é bem provável que no futuro o número de casos indeterminados em citologia aspirativa de tireóide venham a diminuir. Entretanto, vale a pena lembrar que mesmo os critérios histológicos utilizados para o diagnóstico destas lesões não são de todo precisos. O diagnóstico histológico de nódulos adenomatóides, adenomas foliculares e variante folicular do carcinoma papilar também apresentam problemas de reprodutibilidade<sup>13,14</sup>. Com isto em mente, não é surpreendente que diferentes instituições possam ter diferentes diagnósticos histológicos para o mesmo diagnóstico citológico. Em outras palavras, uma instituição poderá ter muitas variantes foliculares de carcinoma papilar para o diagnóstico citológico de tumor folicular se houver um viés para este tipo de diagnóstico histológico. Isto torna muito difícil fazer comparações em termos de literatura. Portanto, até o diagnóstico histológico tornar-se também mais reprodutível, nosso entendimento a cerca dos casos indeterminados da citologia permanecerá limitado.

Apesar deste Editorial tratar principalmente das limitações do método da PAAF da tireóide, vale a pena reforçar o facto de que os casos problema (inconclusivos e indeterminados) não ultrapassam os 10% do total e que a PAAF nestes mais de cinquenta anos de utilização contribuiu e continua a contribuir para evitar um número muito grande de cirurgias desnecessárias e mesmo para auxiliar no manejo clínico de doenças funcionais da tireóide<sup>15</sup> e que mesmo novas tecnologias que têm sido aplicadas não mostram superioridade ao valor de uma boa técnica de aspiração, se possível guiada por ecografia e por fim uma análise cito-morfológica adequada e bem feita. A PAAF da tireóide é em nossos dias o método mais acurado, mais confiável e com melhor relação custo-benefício para diagnosticar lesões da tireóide.

## REFERÊNCIAS

1. Soderstron N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144: 237-244.
2. Baskin HJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules and multinodular goiters. *Endocr Pract* 2004; 10: 242-245.
3. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 629-634.
4. Schmitt FC. Thyroid cytology: FNA is still the best diagnostic approach. *Cytopathology* 2006; 211-212.
5. El Hag IA, Kollur SM, Chiedozi LC. The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-year experience in a district general hospital. *Cytopathology* 2003; 14: 126-130.
6. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5.688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 1-4.
7. Tominori EK, Camargo RYA, Knobel M, Medeiros-Neto G. The challenge for an accurate pre-operative diagnosis of echographically detected solid thyroid nodules with indeterminate cytological results. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2007
8. Mehotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TWJ. Ultrasound guidance improves the adequacy of our pre-operative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology* 2006; 17: 137-144.
9. Yang JH, Lee WS, Kim SW, Woo SU, Kim JH, Nam SJ. Effect of core-needle biopsy vs fine needle-aspiration on pathologic measurement of tumor size in breast cancer. *Arch Surg* 2005; 140: 125-128.
10. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006; 17: 225-234.
11. Akerman M, Alves VAF, Bubendorf L, Colgan TJ, Itoh H, Kapila K, Katz RL, Mitchell G, Mulvany NJ, Nasuti JF, Ng WK, Osamura RY, Schalper JP, Schmitt FC, Serizawa A, Verhest A, Vielh P. How technology is reshaping the practice of nongynecologic cytology. *Acta Cytol* 2007; 51 (Epub ahead of print).
12. Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simões M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 781-786.
13. Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vilde F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2003; 34: 1092-1100.
14. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Harach HR, Kakudo K, LiVolsi VA, Rosai J, Sebo TJ, Sobrinho-Simoes M, Wenig BM, Lae ME. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1336-1340.
15. Mazeto GMFS, Brandão Neto J, Pimenta WP, Castro AVB, Schmitt FC. Revisão de 2564 punções aspirativas de tireóide: ênfase em doenças não neoplásicas. *Jornal Brasileiro de Patologia* 1998; 34: 39-47.

*Prof. Doutor Fernando Carlos Schmitt*

*Professor de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Director da Unidade de Patologia Molecular do IPATIMUP*