

NÓDULOS DE TIREÓIDE: VALOR DA ULTRA-SONOGRAFIA E DA BIÓPSIA POR PUNÇÃO ASPIRATIVA NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

SIMONE PECCIN*, TANIA WEBER FURLANETTO, JOSÉ AUGUSTO SISSON DE CASTRO, ÁLVARO PORTO ALEGRE FURTADO, BEATRIZ ASSIS BRASIL, MAURO ANTÔNIO CZEPIELEWSKI

Serviço de Endocrinologia, Medicina Interna, Radiologia e Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

RESUMO – Os nódulos de tireóide são um problema clínico comum e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o principal exame utilizado para seu diagnóstico diferencial. Recentemente, foi demonstrado que algumas características ultra-sonográficas dos nódulos estão associadas a um maior risco de câncer. Entretanto, não encontramos estudos que avaliassem o desempenho dos dois exames de forma comparativa e/ou complementar.

OBJETIVO. Avaliar o desempenho da ultra-sonografia (US), da PAAF e de sua combinação no diagnóstico de câncer em nódulos de tireóide.

MÉTODOS. Oitenta pacientes com nódulos únicos ou dominantes, com indicação cirúrgica, foram selecionados dentre 289 pacientes com nódulos tireoidianos atendidos entre março de 1995 e julho de 1997. Os pacientes foram submetidos à PAAF e à US de tireóide por um dos autores. A PAAF foi considerada positiva quando os achados citológicos eram suspeitos ou diagnósticos de câncer. A US foi considerada positiva quando os nódulos apresentavam pelo menos um dos seguintes achados: microcalcificações, hipocogenicidade

ou halo ausente. PAAF e US foram combinados em paralelo (o resultado positivo em qualquer um dos dois exames era considerado indicativo de malignidade) e em série (somente o resultado positivo de ambos os testes indicava presença de malignidade).

RESULTADOS. A sensibilidade e a especificidade da PAAF na detecção do câncer em nódulos de tireóide foram, respectivamente, 87% e 62%, e a sensibilidade e a especificidade da US foram, respectivamente, 81% e 70%. A combinação em série dos dois exames (PAAF e US) resultou em sensibilidade de 69% e especificidade de 91%, e a combinação em paralelo (PAAF ou US) apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 52%.

CONCLUSÃO. A US pode ser útil na avaliação dos nódulos de tireóide, alternativamente ou em combinações com a PAAF. Como o resultado da US depende da experiência do operador e das características do equipamento, são necessários estudos em diferentes centros para o seu uso na prática clínica.

UNITERMOS: Neoplasia de tireóide. Nódulo de tireóide. Ecografia de tireóide.

INTRODUÇÃO

Os nódulos de tireóide são um problema clínico comum e a maioria dos pacientes têm doença benigna¹. Sua avaliação tem como objetivo principal selecionar para cirurgia os pacientes que têm nódulos com maior risco de malignidade. O método de escolha é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), pois tem baixo custo e alta acurácia na detecção de câncer em nódulos tireoidianos e é pouco invasivo^{1,2}.

A ultra-sonografia (US) da tireóide é mais freqüentemente utilizada para confirmar achados de exame clínico para medir

objetivamente, nódulos ou guiar PAAF^{3,4}. Recentemente foi demonstrado que a realização de ultra-sonografia da tireóide mudava a conduta clínica em 63% dos casos de pacientes com diagnóstico clínico de doença nodular da tireóide⁵. Além disso, a observação de características dos nódulos durante a US pode fornecer informações importantes sobre os mesmos. Alguns aspectos ultra-sonográficos, como conteúdo sólido, hipocogenicidade, margens irregulares, microcalcificações, halo periférico ausente ou descontínuo e padrões de fluxo ao estudo com Doppler foram associados ao câncer de tireóide⁶⁻¹⁰, com baixa sensibilidade^{8,9}.

Em estudo publicado recentemente, consideramos suspeitos de malignidade os nódulos que apresentavam microcalcificações ou hipocogenicidade ou halo ausente (combinação em paralelo) com sensibilidade de 81% e especificidade de

70%¹¹. Os bons resultados observados com as combinações de características ultra-sonográficas em paralelo tornam a ultra-sonografia um método elegível para a avaliação dos nódulos de tireóide. Entretanto, a sua utilidade deve ser analisada comparativamente à PAAF, método padrão utilizado para a avaliação diagnóstica de câncer em nódulos de tireóide. Desta forma, o objetivo deste estudo é comparar o desempenho da US e da PAAF no diagnóstico de câncer em nódulos de tireóide e verificar a acurácia diagnóstica do uso combinado de ambos os métodos.

MÉTODOS

Entre março de 1995 e julho de 1997, foram atendidos 289 pacientes com nódulos tireoidianos provenientes dos ambulatórios de endocrinologia e cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos 82 indivíduos que apresen-

*Correspondência:

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcellos, 2350/2030

90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

Tel. (51) 33168127 – Fax: (51) 33325188

E-mail: simonepeccin@plug-in.com.br

tavam bócios multinodulares sem nódulos dominantes e 15 portadores de nódulos hipercaptantes tóxicos (nódulos hipercaptantes à cintilografia e níveis séricos de TSH subnormais). Dentre os 192 indivíduos com nódulos únicos ou dominantes em glândulas multinodulares, foram selecionados os que apresentaram indicação cirúrgica, seja por suspeita citológica e/ou clínica de malignidade ou por quadro clínico de obstrução cervical. Todos os indivíduos submeteram-se ao estudo voluntariamente, após assinatura de termo de consentimento informado. Os pacientes foram submetidos à PAAF, conforme técnica descrita por Solomon, com os resultados classificados como benigno (quadro citológico compatível com bório colóide, tireoidite de Hashimoto ou tireoidite subaguda), maligno (morfologia característica de carcinoma papilar, folicular, medular, anaplásico ou outros), suspeito (quadro citológico compatível com neoplasia folicular, neoplasia de células de Hürthle, ou células com atipias nucleares, que não preenchessem critério para neoplasia maligna) e insatisfatório (presença de amostra hemorrágica com menos de seis agrupamentos de células foliculares em, pelo menos, duas lâminas, na ausência de células características de câncer)¹².

A US de tireóide foi realizada em um aparelho ALOKA SSD 2000 com Doppler a cores e transdutor de 7,5 MHz por um dos autores, não informado dos resultados do restante da avaliação. O achado de hipoecogenicidade, halo periférico ausente e microcalcificações associaram-se ao diagnóstico de câncer de tireóide. O resultado da US foi considerado positivo para câncer quando qualquer desses achados estava presente¹¹.

PAAF e US foram combinadas de duas maneiras: em paralelo, o resultado positivo em qualquer um dos dois exames era considerado indicativo de malignidade (PAAF ou US-P), e em série, somente o resultado positivo de ambos os testes tornava o nódulo suspeito (PAAF e US-P).

Os cálculos de sensibilidade (proporção de indivíduos com a doença em um teste positivo) e especificidade (proporção

Tabela 1 – Diagnóstico histopatológico dos pacientes avaliados por punção aspirativa por agulha fina

PAAF	Maligno	Benigno	Total
Positivo	13	18	31
Negativo	2	29	31
Total	15	47	62

PAAF = punção aspirativa com agulha fina. Esta tabela apresenta os dados dos 62 pacientes em que a amostra citológica foi satisfatória. Dezoito pacientes com amostra citológica insatisfatória não foram incluídos nesta tabela. Nestes pacientes, o diagnóstico histopatológico foi benigno em 17 e maligno em um deles.

Tabela 2 – Diagnóstico histopatológico dos pacientes avaliados por ultra-sonografia

US	Maligno	Benigno	Total
Positivo	13	19	32
Negativo	3	45	48
Total	16	64	80

US = ultra-sonografia. O resultado da US foi considerado positivo para câncer de tireóide quando pelo menos um dos achados ultra-sonográficos (hipoecogenicidade, halo periférico ausente ou microcalcificações) estava presente no nódulo examinado.

de indivíduos sem a doença que têm um teste negativo) foram feitos conforme a teoria de probabilidade aplicada a testes diagnósticos, utilizando-se como padrão-ouro o exame histopatológico. Foi estimado o intervalo de confiança de 95% e a significância estatística foi avaliada por sobreposição da estimativa pontual ao intervalo de confiança da variável a ser comparada¹³. A diferença entre variáveis qualitativas nominais em tabelas 2 x 2 foi calculada pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates. Quando apropriado, foi utilizado o teste exato de Fisher. Foram usados os pacotes estatísticos SPSS for Windows e EPIINFO-6.

RESULTADOS

Dentre os 192 pacientes selecionados, 80 tiveram indicação cirúrgica: 56 (70%) por suspeita de malignidade e 24 (30%) por compressão. A média de idade foi $45,3 \pm 16,8$ anos (média \pm desvio padrão), e a proporção entre mulheres e homens foi 4:1, com 64 (80%) mulheres e 16 (20%) homens.

O diagnóstico histopatológico foi benigno em 64 casos (80%) [(48 pacientes com bório colóide nodular (75%), 15 pacientes com adenoma folicular (23%) e um paciente com tireoidite de Hashimoto (2%)] e maligno em 16 (20%) [12 pacientes com

carcinoma papilar (75%), dois pacientes com carcinoma folicular (12,5%) e dois pacientes com câncer indiferenciado (12,5%)]. A média dos maiores diâmetros medidos por US foram semelhantes ($4,53 \pm 2,09$ vs. $3,76 \pm 2,03$) nos nódulos benignos e malignos.

Nos 62 pacientes (77,5%) em que o resultado da amostra citológica foi satisfatória, o exame citológico foi positivo em 13 nódulos malignos (sensibilidade: 87%) e negativo em 29 nódulos benignos (especificidade: 62%) (Tabela 1). A US positiva (hipoecogenicidade ou halo periférico ausente ou microcalcificações) estava presente em 13 dos 16 nódulos malignos (sensibilidade: 81%) e não estava presente em 45 dos 64 nódulos benignos (especificidade: 70%) (Tabela 2).

Dentre os 18 nódulos com PAAF insatisfatória, seis apresentaram US positiva e um teve diagnóstico de câncer. Todos os pacientes com US negativa tiveram diagnóstico benigno. Por outro lado, a US foi positiva em 10 dos 22 pacientes com exame citológico suspeito, sendo confirmado o diagnóstico de câncer em quatro pacientes. Entre os pacientes com US negativa, um teve diagnóstico de câncer.

Com a análise da PAAF e da US em série observou-se resultado positivo em

Tabela 3 – Diagnóstico histopatológico dos pacientes avaliados por punção aspirativa por agulha fina e por ultra-sonografia analisados em série

Série	Maligno	Benigno	Total
Positivo	11	6	17
Negativo	5	58	63
Total	16	64	80

PAAF = punção aspirativa com agulha fina; US = ultra-sonografia. Na combinação em série de PAAF e US, o resultado positivo de ambos os testes em um mesmo nódulo era indicativo de malignidade.

Tabela 4 – Diagnóstico histopatológico dos pacientes avaliados por punção aspirativa por agulha fina e por ultra-sonografia analisados em paralelo

Paralelo	Maligno	Benigno	Total
Positivo	15	31	53
Negativo	1	33	27
Total	16	64	80

PAAF = punção aspirativa com agulha fina; US = ultra-sonografia. Na combinação em paralelo de PAAF ou US, o resultado positivo em qualquer um dos dois testes em um nódulo era indicativo de malignidade.

Tabela 5 – Desempenho da punção aspirativa com agulha fina e da ultra-sonografia na detecção de câncer em nódulos de tireóide de forma isolada, em série e em paralelo

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
PAAF	87	62
US	81	70
Série (PAAF e US)	69	91*
Paralelo (PAAF ou US)	94	52**

PAAF = punção aspirativa com agulha fina; US = ultra-sonografia (considerada positiva quando o nódulo apresenta pelo menos uma das seguintes características: microcalcificações ou hipoecogenicidade ou halo ausente); Série = na combinação em série de PAAF e US o resultado positivo de ambos os testes em um mesmo nódulo era indicativo de malignidade; Paralelo = Na combinação em paralelo de PAAF ou US, o resultado em qualquer um dos dois testes em um nódulo era indicativo de malignidade; *significativamente maior do que PAAF e US isoladas. **significativamente menor do que a US isolada.

11 dos 16 nódulos malignos (69%) e resultado negativo em 58 dos 64 nódulos benignos (91%) (Tabela 3). A análise em paralelo da PAAF e da US demonstrou achados positivos em 15 nódulos malignos (94%) e achados negativos em 33 nódulos benignos (52%) (Tabela 4).

Na Tabela 5 observam-se a sensibilidade e a especificidade da PAAF e da US isoladamente e em combinações. Não foi observada diferença estatisticamente significativa destes índices entre os dois métodos avaliados de forma isolada.

A sensibilidade da combinação em paralelo PAAF ou US (94%) foi maior do que

a observada com a PAAF (87%) ou a US (81%) isoladamente, embora esta taxa não tenha alcançado significância estatística, pelo pequeno número de casos malignos. A especificidade desta combinação (52%) foi significativamente menor que a US (70%).

A sensibilidade da combinação em série PAAF e US (69%) foi menor, embora não significativamente que a observada com a PAAF (87%) ou a US (81%) individualmente. Já sua especificidade (91%) foi significativamente maior que a PAAF (62%) ou US (70%) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos o desempenho da US e da PAAF, isoladamente ou em combinações, na detecção de câncer de tireóide, comparando-as ao estudo histopatológico, como padrão-ouro.

A PAAF é considerada atualmente o teste mais confiável para o diagnóstico de nódulos tireoidianos malignos. Em nosso estudo, a sensibilidade da PAAF foi 87% e a especificidade foi 62% na detecção de câncer em nódulos de tireóide. Um número significativo de resultados citológicos suspeitos levou ao aumento do número de resultados falso-positivos e à conseqüente redução da especificidade em nosso estudo em relação à observada em outras séries, geralmente superiores a 72%^{2,14-16}.

Quando um teste é inserido em um contexto em que já existem outros métodos diagnósticos, os seus desempenhos devem ser comparados, as circunstâncias em que um ou outro sejam preferíveis devem ser identificadas e deve ser investigado se combinações entre eles trazem benefícios. Embora a ultra-sonografia seja amplamente utilizada e seus resultados sejam objeto de inúmeras publicações, poucos estudos avaliaram objetivamente o impacto das informações sobre as características ultra-sonográficas dos nódulos tireoidianos conjuntamente com as informações da PAAF¹⁷⁻¹⁹.

Individualmente, a acurácia da US não foi diferente estatisticamente da observada com a PAAF, embora se observe uma tendência para menor sensibilidade e maior especificidade. Estes resultados são bastante variáveis na literatura, provavelmente por diferenças metodológicas^{6-10,18,19}. A utilização da US alternativamente à PAAF pode ser útil quando o exame citológico for repetidamente insatisfatório. Conforme observado em nosso estudo, o único caso de câncer entre os pacientes com exame citológico insatisfatório foi detectado pela US. Já para os pacientes com exame suspeito, com maior prevalência de câncer de tireóide, a US detectou 4 dos 5 carcinomas presentes, levando a crer que neste subgrupo o uso isolado da US não

seja indicado, o que foi também observado por outros autores¹⁷.

A combinação em paralelo PAAF ou US teve elevada sensibilidade (94%) e baixa especificidade (52%). Exames em paralelo, na prática clínica geral, são utilizados quando desejamos um teste muito sensível, com o contraponto de avaliar e/ou tratar alguns pacientes que não têm a doença¹³. Assim, a combinação em paralelo PAAF ou US, na avaliação de nódulos de tireóide, pode ser mais vantajosa em situações em que haja elevada probabilidade da presença de câncer de tireóide, como em indivíduos submetidos a radiação cervical ou familiares de pacientes com carcinoma medular de tireóide, em conjunto com a avaliação genética.

Por outro lado, a especificidade da combinação em série PAAF e US foi bastante elevada (91%). Exames em série aumentam a especificidade, evitando tratamentos desnecessários, mas existe o risco de não identificar alguns indivíduos portadores da doença¹³. Como a prevalência de câncer de tireóide, em indivíduos não selecionados, não é elevada, esta técnica pode ser bastante útil quando utilizada criteriosamente.

De forma prática, podemos identificar as seguintes situações de uso potencial da US:

1. Isoladamente, em substituição à PAAF: quando o resultado da PAAF for repetidamente insatisfatório;

2. Associada à PAAF:

- Em série (US ou PAAF): esta técnica propicia um aumento da especificidade e pode ser usada em situações de baixo risco como método de seleção dos nódulos para a PAAF, no caso de bócio com múltiplos nódulos, e nos incidentalomas menores do que 1,5 cm²⁰.

- Em paralelo (US e PAAF): o aumento da sensibilidade observado com esta técnica permite sua indicação para as situações de alto risco, como em pacientes com elevada suspeita clínica de malignidade.

Em conclusão, a US pode ser útil na avaliação dos nódulos de tireóide, alterna-

tivamente ou em combinações com a PAAF. Considerando-se a natureza operador-dependente da US e o limitado número de casos malignos encontrados nesta análise, é importante que novos estudos sejam delineados para avaliar a acurácia da US em diferentes centros e os subgrupos de pacientes mais beneficiados por estes métodos.

SUMMARY

CANCER IN THYROID NODULES: EVALUATION OF ULTRASOUND AND FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY

BACKGROUND. *Thyroid nodules are a very common clinical problem and fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is its main diagnostic test. Recently, it has been shown that some ultrasonographic features are associated to an increased risk of cancer, but a comparison between FNAB and ultrasonography (US) or its combination is not available. The aim of this study was to evaluate FNAB and US performance, isolated or combined, for cancer diagnosis in thyroid nodules.*

METHODS. *Eighty patients, with palpable solitary thyroid nodules or multinodular goiters, who were to undergo surgery, were selected among 289 patients seen in our clinic between March, 1995 and July, 1997. US and FNAB were performed by one of us. US was considered positive for cancer when microcalcifications, absent halo or hypoechogenicity were seen. FNAB was considered positive for cancer when it was either suspicious or compatible with malignancy. Both methods (FNAB and US) were evaluated in parallel combination (positive when FNAB or US was positive) and in serial combination (positive when both, FNAB and US, were positive).*

RESULTS. *Sensitivity and specificity of FNAB and US for cancer diagnosis in thyroid nodules were, respectively, 87% and 62%, and 81% and 70%. Serial combination of FNA and US had sensitivity of 69% and specificity of 91%, and parallel combination resulted in sensitivity of 94% and specificity of 52%.*

CONCLUSION. *The US had good accuracy in the evaluation of thyroid nodules, and can help us take some decisions in the clinical practice, supplementary to FNA. Nevertheless, the quality of the ultrasound examination depends on the experience of the examiner and on the characteristics of the equipment, so new studies are necessary to evaluate these factors to the current usage of ultrasonographic characteristics in the evaluation diagnostic of thyroid nodules. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(2): 145-9]*

KEY WORDS: Ultrasonography. Fine-needle aspiration. Thyroid neoplasm. Thyroid nodule.

REFERÊNCIAS

1. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:777-801.
2. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-9.
3. Blum M, Yee J. Advances in thyroid imaging: thyroid sonography. When and how should be used? *Thyroid Today* 1997; 20:1-13.
4. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4089-91.
5. Marqusee MD, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease *Ann Intern Med* 2000; 133:696-700.
6. Watters DAK, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King W. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164:654-7.
7. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence-Zingman Z, Delic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroid. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:71-6.
8. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 179-84.
9. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:41-6.

10. Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie* 1999, 81:447-52.
11. Peccin S, Castro JAS, Furlanetto TW, Furtado APA, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002, 25:39-43.
12. Solomon DS. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993; 16:1-9.
13. Fletcher HF, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica*. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. p.41-107.
14. Rahal F, Valezi AC. Nódulo solitário frio da tireóide: biópsia aspirativa com agulha fina X biópsia de congelação. *Rev Col Bras Cirurg* 1994, 216:10.
15. Murussi M, Pereira CEFN, Brasil BMAA. Punção aspirativa de tireóide com agulha fina em um hospital geral: estudo de 754 punções. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001, 45:576-83.
16. Brito DH, Graf H, Collaço LM. Valor da repunção aspirativa na doença nodular da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:246-51.
17. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided needle aspiration findings for the diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001; 167:656-61.
18. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002, 178:687-91.
19. Mazzuco T, Canalli MH, Coral MH. Incidentalomas de tireóide: comparação dos achados ultra-sonográficos com o diagnóstico citopatológico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:240-5.
20. Tan HG, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-31.

Artigo recebido: 04/09/01
Aceito para publicação: 24/06/02
