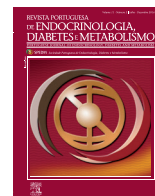




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Categorização TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) e Bethesda de Nódulos da Tiróide: Experiência Institucional



Ana Germano^a, Willian Schmitt^a, Cátia Ribeiro^b, Helder Simões^c, Gabriela Gasparinho^b, Marco Ferreira^b, António Gomes^d

^a Departamento de Radiologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

^b Departamento de Patologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

^c Departamento de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal

^d Departamento de Cirurgia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de junho de 2016

Aceite a 30 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Citodiagnóstico

Nódulo da Tiróide/classificação

Nódulo da Tiróide/diagnóstico por imagem

Nódulo da Tiróide/patologia

R E S U M O

Introdução: As categorizações TIRADS (*thyroid imaging reporting and data system*) e Bethesda atribuem riscos de malignidade e propõem recomendações a seguir visando uniformizar a interpretação desses exames pelos radiologistas e anatomopatologistas e triar eficazmente nódulos da tiróide para cirurgia ou seguimento.

O objectivo do estudo foi avaliar o risco de malignidade das categorias diagnósticas TIRADS e Bethesda nos nódulos da tiróide puncionados na nossa Instituição.

Material e Métodos: Foi efectuado um estudo transversal, descritivo e analítico, com avaliação retrospectiva dos dados.

Incluíram-se 906 nódulos da tiróide de 842 doentes consecutivos, puncionados entre 01/01/2012 e 31/12/2014. Obteve-se confirmação histológica em 173 nódulos (19,1%). Os diagnósticos citológicos foram categorizados pelo sistema Bethesda.

Foram estratificados 743 nódulos nas categorias TIRADS.

Estimou-se o risco de malignidade das diferentes categorias TIRADS e Bethesda.

Resultados: A percentagem de nódulos malignos entre os operados foi de 26,7 em 2012, 36,9 em 2013 e 55,2 em 2014.

Nos estratos TIRADS 2, 3, 4a, 4b e 5 incluíram-se respectivamente 25; 354; 298; 49 e 17 nódulos. Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre os riscos de malignidade dos nódulos pouco suspeitos (2, 3 e 4a – 5%) e muito suspeitos (4b e 5 – 48,5%), $p < 0,001$.

As percentagens de nódulos nas categorias Bethesda I; II, III, IV, V e VI foram de 9,8; 73,1; 6,1; 5; 3,3 e 28, com riscos de malignidade respectivos de 2 a 15 %; 1 a 8%; 13 a 35%; 24 a 33%; 57 a 77% e 84 a 100%.

Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre os riscos de malignidade dos nódulos não cirúrgicos (I, II e III – 2 a 14%) e cirúrgicos (IV a VI – 49 a 65%), $p < 0,001$.

Conclusão: Na classificação TIRADS, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos na categoria dos provavelmente benignos e inferior à esperada de nódulos malignos nas categorias de elevada suspeição.

Na classificação de Bethesda, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos nas categorias benigno/indeterminado.

Estas duas técnicas têm sido benéficas na triagem pré-cirúrgica dos pacientes com nódulos da tiróide, facto demonstrado por aumento progressivo da percentagem de nódulos malignos entre os tumores operados de 2012 a 2014.

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: asgermano@gmail.com (Ana Germano)

Departamento de Radiologia - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Amadora IC19

2720-276 Amadora

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.017>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) and Bethesda Categorization of Thyroid Nodules: Single Institution Experience

ABSTRACT

Keywords:

Cytodiagnosis
Thyroid Nodule/classification
Thyroid Nodule/diagnostic imaging
Thyroid Nodule/pathology

Introduction: Thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) and Bethesda categories attribute malignancy risks and propose recommendations, aiming to standardize radiologists' and pathologists' interpretation and triage of nodules into surgery or follow-up.

We intend to gauge the risk of TIRADS and Bethesda after introducing these techniques to this institution.

Methods: A cross-sectional, descriptive, and analytical study, with retrospective data analysis, was performed.

A total of 906 thyroid nodules from 842 consecutive patients, examined between 01/01/2012 and 31/12/2014, were included. Histological confirmation was obtained in 173 nodules (19.1%). Cytology was categorized by the Bethesda system.

Ultrasound images of 743 nodules were stratified into TIRADS categories.

Malignancy risk was estimated for each TIRADS and Bethesda category.

Results: Nodule malignancy rate was 26.7% in 2012, 36.9% in 2013, and 55.2% in 2014.

The number of nodules included in TIRADS strata 2; 3; 4a; 4b, and 5 were 25; 354; 298; 49, and 17 respectively. There was a statistically significant difference between the malignancy risk of slightly suspicious (2, 3, and 4a - 5%) and highly suspicious (4b and 5 - 48.5%) nodules, $p < 0.001$.

Nodule rates for Bethesda categories I; II; III; IV; V, and VI were 9.8%; 73.1%; 6.1%; 5%; 3.3%, and 2.8% respectively. Their corresponding malignancy risks were 2-15%; 1-8%; 13-35%; 24-33%; 57-77%, and 84-100%.

A significant difference in malignancy rates was found between non-surgical (I, II, and III: 2-14%) and surgical (IV-VI: 49-65%) nodules, $p < 0.001$.

Conclusion: Institutional prevalence of malignant nodules within benign TIRADS categories was higher than expected, whereas within suspicious TIRADS categories it was lower.

Concerning Bethesda categorization, institutional prevalence of malignant nodules within benign/indeterminate categories was greater than expected.

These techniques have proven beneficial for pre-surgical triage of thyroid nodules, as shown by the steady increase in the percentage of malignant nodules within tumours operated on between 2012 and 2014.

Introdução

Na população em geral a prevalência de nódulos da tiróide é elevada, sendo que, com o uso generalizado de técnicas de imagem, particularmente a ecografia de alta resolução, são identificados nódulos em até cerca de 70% dos indivíduos.¹ A grande maioria dos nódulos são benignos e mesmo entre os menos de 10% de nódulos malignos, predominam os carcinomas papilares, com excelente prognóstico.²

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), sobretudo se guiada por ecografia é indiscutivelmente a técnica a utilizar para diferenciar nódulos benignos e malignos. Não sendo possível punccionar todos os nódulos identificados, tornou-se necessário definir critérios, clínicos e ecográficos, que permitam fazer essa selecção, tendo sido estabelecidas linhas de orientação diagnóstica por várias sociedades, sendo as mais difundidas as recentemente actualizadas da American Thyroid Association (ATA).³

A categorização ecográfica TIRADS (*thyroid imaging reporting and data system*) é um sistema alternativo de classificação dos nódulos da tiróide que pretende, à semelhança da categorização BIRADS,⁴ utilizada nos nódulos mamários, simplificar a interpretação das ecografias pelos radiologistas, facilitar a comunicação com os restantes grupos da equipa multidisciplinar e reduzir o número de procedimentos invasivos desnecessários.

Esta classificação sofreu uma evolução histórica, desde que foi inicialmente publicada por Horvath *et al*⁵ e Park *et al*⁶ em 2009. É importante clarificar que actualmente se utilizam com mais frequência duas versões distintas da classificação TIRADS, ambas

desenvolvidas entre 2011 e 2013: a do grupo asiático de Kwak *et al*,^{7,8} e a do grupo francês de Gilles Russ *et al*.⁹⁻¹¹

No Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF) utilizamos habitualmente o modelo do grupo francês, que consideramos vantajoso por ter associado um atlas e um léxico semiológico, ter menos categorias que as versões TIRADS anteriormente desenvolvidas, e assim tornar mais fácil e objectiva, na prática clínica, a classificação ecográfica dos nódulos. Por ser também a classificação em que temos mais experiência, foi a que preferimos para este estudo retrospectivo.

O grupo de Gilles Russ⁹⁻¹¹ considerou suspeitas as quatro características previamente descritas por Kim *et al*¹²: mais alto que largo; contornos irregulares; hipoeogenicidade marcada e microcalcificações, às quais juntou a elevada rigidez na elastografia, no caso de este *software* se encontrar disponível.

Prospectivamente definiu e aperfeiçoou as categorias TIRADS, que no modelo final se dividem em dois grupos: I- o grupo dos nódulos com padrões benignos, que inclui as categorias TIRADS 2 e 3 e II- o grupo dos nódulos com padrões suspeitos, que inclui as categorias 4a, 4b e 5. O grupo TIRADS 2 é considerado como tendo um risco de malignidade próximo de zero e inclui os quistos simples, os nódulos "espongiformes" os "white knights", as macrocalcificações isoladas e nódulos isoecogénicos confluentes. Os nódulos TIRADS 3, com um risco de malignidade atribuído de 0,25% são os que não têm nenhum sinal de suspeição e ecoestrutura isoecogénica ou hiperecogénica.

Os nódulos TIRADS 4a são moderadamente hipoeecogénicos, sem nenhum sinal de suspeição, com um risco de malignidade

atribuído de 6%; Os nódulos com um ou dois sinais de suspeição e sem adenopatias suspeitas associadas, pertencem à categoria 4b, com risco de malignidade estimado em 69%. A presença de três a cinco sinais de suspeição ou de adenopatias suspeitas define o grupo 5, em que o risco de malignidade é de praticamente 100%.

No que se refere ao diagnóstico citológico dos nódulos punccionados, em 2007 o National Cancer Institute (NCI) organizou uma conferência em Bethesda com o objectivo de definir uma terminologia uniforme para relatar citologias da tiróide. A classificação daí resultante inclui 6 categorias, da I, não diagnóstica à VI, maligna, cada uma com uma prevalência esperada, um risco de malignidade implícito (que varia de 1-4% para os nódulos não diagnósticos a 97-99% para os malignos) e uma proposta de seguimento atribuída.^{13,14} Estas recomendações foram actualizadas pela ATA: para a categoria “não diagnóstico” (I), é proposto actualmente repetir a citologia com apoio ecográfico e se possível com citologista presente durante o procedimento. Se o resultado for repetidamente não diagnóstico e o nódulo tiver um padrão ecográfico suspeito, ponderar controlo evolutivo apertado ou cirurgia. Para a categoria “benigno” (II), a decisão de controlo evolutivo deve ser baseada no padrão ecográfico. No que se refere ao diagnóstico de “lesão folicular de significado indeterminado/atipia de significado indeterminado” (III), ou de “tumor folicular/suspeito de tumor folicular” (IV), o padrão ecográfico do nódulo deve ser avaliado e ponderada a repetição da citologia e/ou realização de estudos moleculares, antes de se considerar a hipótese de cirurgia. Nas categorias “suspeito de malignidade” (V) ou “maligno” (VI), a cirurgia é recomendada excepto se contra-indicada pela clínica ou se se tratar de um microcarcinoma papilar, sem evidência de metástases.³

O modelo TIRADS de G. Russ é facilmente aplicável à prática clínica e, na nossa instituição a classificação de Bethesda é usada desde 2011 nos relatórios de citologia da tiróide. Tendo em conta as implicações práticas relacionadas com as duas categorizações no que se refere à selecção dos nódulos a punccionar e ao seguimento cirúrgico ou médico a propor a cada doente, consideramos importante verificar se na nossa instituição as frequências e os riscos observados são idênticos aos previstos. Os objectivos deste trabalho são então:

1. Avaliar a proporção de nódulos e o risco de cada uma das categorias da classificação de Bethesda nas citologias efectuadas no HFF e comparar esse risco com o atribuído pelo NCI.
2. Comparar o risco de malignidade dos nódulos da tiróide punccionados nesta instituição com o da categorização TIRADS.

Material e Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, com avaliação retrospectiva dos dados.

População do estudo

O estudo foi efectuado no HFF, tendo sido revistos os relatórios de todas as citologias efectuadas entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2014, quer por palpação (n = 122), quer guiadas por ecografia (n = 784), assim como os diagnósticos histológicos e as avaliações ecográficas sempre que disponíveis.

Foram punccionados 906 nódulos em 842 pacientes consecutivos.

O estudo foi efectuado por nódulo e não por indivíduo.

Nos doentes operados, só os nódulos punccionados, identificados por correlação com as imagens e relatórios de ecografia e de

citologia, foram considerados para análise estatística. Os microcarcinomas incidentais foram excluídos dessa análise.

A Comissão de Ética da Instituição aprovou formalmente este estudo retrospectivo e dispensou o consentimento informado para revisão dos dados.

Avaliação imagiológica

As ecografias foram executadas num ecógrafo GE Logic E9 com sonda linear ML 6-15 MHz ou num ecógrafo Toshiba APLIO XV com sonda linear PLT805AT 5-12 MHz. Foram revistos os relatórios e as imagens de ecografia arquivadas no *picture archiving and communication system* (PACS).

Citologia aspirativa com agulha fina:

- Guiada por ecografia:

O nódulo a punccionar foi em cada caso seleccionado utilizando os critérios propostos pela ATA² em 2009. Na ausência de características clínicas ou ecográficas de suspeição, e em caso de solicitação clínica, seleccionou-se o nódulo de maiores dimensões.

A punção foi efectuada, após desinfeção cutânea, utilizando a técnica aspirativa, agulhas 25 *gauge* e punho metálico.

Habitualmente não foi utilizada anestesia. Em casos particulares, esta foi efectuada com lidocaína subcutânea ou com um anestésico tópico (Emla® ou cloreto de etilo).

Foram efectuados esfregaços em lâminas, subsequentemente secas ao ar para coloração May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou imediatamente preservadas em álcool a 95% para coloração de Papanicolau.

Se considerado necessário, o lavado da agulha foi ainda preservado em meio líquido (Cytolyt®).

A citotécnico esteve presente na sala em todos os procedimentos. Utilizou-se uma coloração rápida (*diff-quick*), com o objectivo de verificar a adequabilidade da amostra (mínimo de 6 grupos de pelo menos 10 células foliculares bem preservadas).

Quando a amostra foi considerada inadequada pelo citotécnico, a punção foi repetida, na mesma sessão, até ao máximo de três a quatro vezes por nódulo.

- Não guiada por ecografia:

O procedimento efectuado foi idêntico, contudo reservado a nódulos palpáveis.

Os relatórios citológicos foram categorizados de acordo com o sistema de Bethesda.^{13,14}

Quando o relatório citológico é “não diagnóstico” ou “lesão folicular de significado indeterminado”, está indicado repetir a citologia. Esta foi solicitada pelos clínicos uma vez em 90 nódulos e duas vezes em 10 nódulos. Nestes casos, considerou-se para a análise estatística a categoria de maior risco ou a categoria benigno, se obtida na última punção efectuada, com anteriores não diagnóstica ou LFSI.

Análise estatística

O risco de malignidade das categorias de Bethesda foi calculado de acordo com a metodologia proposta por Ho *et al*¹⁵:

- O limite inferior da estimativa foi calculado dividindo o número de nódulos malignos confirmados por histologia pelo número total de nódulos em cada categoria. Assumir que os nódulos não operados são benignos subestima a prevalência de malignidade em cada categoria.
- O limite superior da estimativa foi obtido dividindo o número de nódulos malignos confirmados pelo número de nódulos operados em cada categoria. Isto implica necessariamente um viés de selecção, que sobrestima a prevalência de malignidade.

- Assume-se que a verdadeira prevalência de malignidade se encontra entre os dois níveis.

Para a análise do risco das categorias TIRADS, foram considerados benignos (negativos) os nódulos classificados como benignos na citologia ou histologicamente comprovados como benignos. Foram considerados malignos (positivos) os nódulos classificados como malignos na citologia ou com diagnóstico histológico de malignidade. Assim, foram seleccionados 743 nódulos, após exclusão de 40, em que as imagens ou relatório de ecografia disponíveis não permitiram a classificação do nódulo. Foram ainda excluídos 123 nódulos com CAAF não diagnóstica (Bethesda I) ou das categorias Bethesda III, IV ou V e simultaneamente sem diagnóstico histológico, por o risco calculado para essas categorias não permitir que fossem assumidos como benignos ou malignos.

Para comparação entre grupos usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste χ^2 (qui-quadrado) ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas.

A análise estatística foi efectuada usando o *software* IBM SPSS *Statistics* para Macintosh versão 21; SPSS Chicago, IL. A significância estatística foi definida para $p < 0,05$.

Resultados

Dos 906 nódulos, 291 foram puncionados em 2012, 372 em

2013 e 243 em 2014. Em 782 doentes foi puncionado apenas um nódulo; 56 doentes tiveram dois nódulos puncionados e quatro doentes foram submetidos à punção de três nódulos.

Dos 173 nódulos operados, em 2012, 26,7% (16/60) foram malignos; em 2013 este número subiu para 36,9% (31/84) e em 2014 para 55,2% (16/29).

As características demográficas da amostra estão sumarizadas na [Tabela 1](#). Não se documentou diferença com significado estatístico entre os nódulos histologicamente confirmados como benignos ou malignos para as variáveis idade e género do paciente, dimensão do nódulo, lobo ou detecção incidental de microcarcinomas. A percentagem de nódulos malignos foi significativamente superior nos nódulos puncionados com controlo ecográfico.

A prevalência e o risco de malignidade calculados para a classificação de Bethesda estão descritos na [Tabela 2](#). A prevalência observada nas diferentes categorias de Bethesda foi idêntica à sugerida pelo NCI. O risco de malignidade calculado foi superior ao previsto nas categorias I, II e III e idêntico nas categorias IV, V e VI.

Quando subcategorizamos a classificação em grupos teoricamente com indicação cirúrgica (IV, V e VI) e sem indicação cirúrgica (I, II e III), estimamos riscos de malignidade significativamente superiores no primeiro grupo ([Tabela 2](#)).

O risco de malignidade calculado para cada categoria TIRADS está sumarizado na [Tabela 3](#).

Tabela 1. Resumo das características da população de estudo

	Todos (n = 906)	Cirurgia (n = 173)			Valor p
		Todos	Benignos	Malignos	
Idade (anos)	59	55	55	53	0,835 ^a
Mediana (mín.-máx.)	(7-90)	(16-81)	(26-80)	(16-81)	
Género					0,522 ^b
masculino	116	21	13	8	
feminino	790	152	97	55	
Dimensões (mm)	22	30	32	23	0,099 ^a
Mediana (mín.-máx.)	(6-100)	(7-100)	(7-100)	(7-70)	
Lobo					0,237 ^c
direito	392	70	50	20	
esquerdo	432	89	52	37	
istmo	75	13	8	5	
omisso	7	1	1		
Punção por ecografia					0,043 ^b
sim	784	141	85	56	
não	122	32	25	7	
Microcarcinomas incidentais nas tiroides operadas ^f					0,107 ^b
sim	NA ^e	46	26	20	
não	NA ^e	123	84	39	
omisso		4 ^d			

^a Mann-Whitney; ^b exacto de Fisher; ^c qui-quadrado; ^d dois casos não operados, carcinomas anaplásicos, dois casos operados noutra instituição, sem informação sobre eventual coexistência de microcarcinomas; ^e NA (não aplicável); ^f microcarcinomas distintos dos nódulos caracterizados por ecografia e/ou citologia, detectados incidentalmente nas tiroides operadas.

Tabela 2. Prevalência e risco de malignidade das categorias de Bethesda - valores atribuídos pelo NCI e valores observados no HFF

Categorias Bethesda	HFF % (n)	NCI Bethesda ^{13,14} (%)	Cirurgia (n)	Malignos (n)	Risco (HFF)	Risco (Bethesda) ^{13,14}	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
I	9,8 (89)	< 10	13	2	2-15	1-4		
II	73,1 (662)	60-70	64	5	1-8	0-3		
III	6,1 (55)	< 7	20	7	13-35	5-15		
IV	5 (45)	NA	33	11	24-33	15-30		
V	3,3 (30)	NA	22	17	57-77	60-75		
VI	2,8 (25)	3-7	21	21	84-100	97-99		
Total	100 (906)		173	63				
I, II e III	89 (806)		97	14	1,7-14,4		1,0 (referência)	< 0,001 ^a
IV, V e VI	11 (100)		76	49	49-64,5		10,8 (5,2-22,5)	

^a teste qui-quadrado**Tabela 3.** Risco de malignidade das categorias TIRADS – atribuído por Gilles Russ *et al* e observado no HFF.

Categorias TIRADS	Bethesda II ou benigno histologia (%)	Bethesda VI ou maligno histologia (%)	Total	Risco de malignidade HFF (%)	Risco de malignidade G. Russ ⁹⁻¹¹ (%)	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
2	25 (3,7)	0 (0)	25	0	0		
3	339 (50)	15 (23,1)	354	4,2	0,25		
4a	280 (41,3)	18 (27,7)	298	6	6		
4b	32 (4,7)	17 (26,1)	49	34,7	69		
5	2 (0,3)	15 (23,1)	17	88,2	100		
Total	678 (25)	65 (100)	743				
2, 3 e 4a	644 (95)	33 (50,8)	677	5		1,0 (referência)	< 0,001 ^a
4b e 5	34 (5)	32 (49,2)	66	48,5		17,4 (10,1-33,3)	
Total	678 (100)	65 (100)	743				

^a teste qui-quadrado

Verificou-se um aumento do risco de malignidade calculado do TIRADS 2 ao TIRADS 5.

Quando dividimos os nódulos em pouco suspeitos (TIRADS 2 a 4a) e muito suspeitos (TIRADS 4b e 5), obtivemos um risco de malignidade significativamente superior no 2º grupo (Tabela 3).

Consideramos importante avaliar de forma particular os casos discordantes:

- Os dois nódulos classificados como TIRADS 5 que eram benignos na citologia pertenciam ao mesmo paciente. Tratava-se de áreas nodulares com extensas microcalcificações, nos dois lobos, associadas a adenopatias suspeitas. A citologia revelou tratar-se de um raro caso de tiroidite granulomatosa crônica de etiologia desconhecida, associada a linfadenite reactiva (Fig.s 1 e 2).

- Os cinco casos com diagnóstico citológico de benignidade que foram malignos na histologia:

Um nódulo misto, predominantemente sólido isoeocogénico, com 6,5 cm, sem sinais ecográficos de suspeição (TIRADS 3). A

citologia diagnosticou um nódulo colóide com sinais de hiperfunção. Na peça operatória de lobectomia tratava-se de um carcinoma papilar, variante clássica. O paciente foi posteriormente submetido a totalização da tiroidectomia.

Um nódulo sólido, hipoecogénico, com algumas áreas hiperecogénicas, sem sinais de suspeição (TIRADS 4a), com 7 cm. A citologia foi compatível com nódulo colóide e na peça operatória identificou-se um carcinoma papilar, variante folicular, com áreas de padrão oncocítico (Fig. 3).

Dois nódulos no mesmo paciente, adjacentes, com cerca de 3 cm cada, um misto e outro sólido, com componente sólido isoeocogénico e hiperecogénico, sem sinais ecográficos de suspeição, ambos classificados como TIRADS 3 e ambos com diagnóstico citológico de nódulo colóide.

Na peça operatória correspondiam a carcinoma papilar, variante folicular.

A citologia foi posteriormente revista tendo-se mantido o

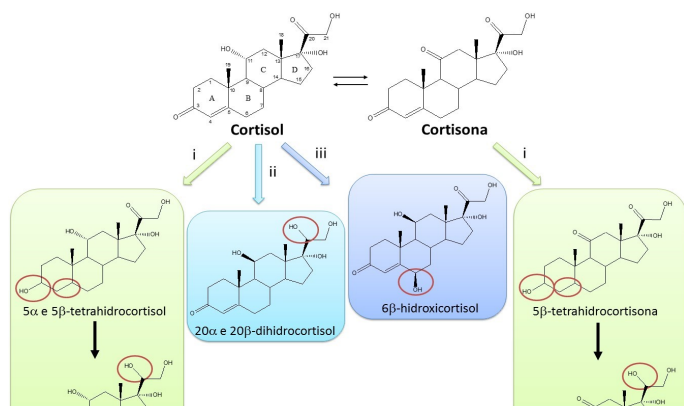


Figura 1. Ecografia da tireóide, corte longitudinal; nódulo TIRADS 5 com citologia benigna (tiroidite granulomatosa crônica)

diagnóstico para o nódulo sólido e alterado o do misto para suspeito de malignidade.

Um nódulo misto, predominantemente sólido hipocogênico, com 4,1 cm, classificado na ecografia como TIRADS 4a, na citologia como nódulo colóide e na peça de lobectomia como carcinoma papilar, padrão comum. O paciente foi posteriormente submetido a totalização da tireoidectomia.

Discussão

- Classificação de Bethesda

Nesta instituição, a prevalência de nódulos diagnosticados em cada categoria do sistema Bethesda encontra-se dentro dos valores preconizados pelo NCI^{13,14} e nas categorias IV, V e VI o risco de malignidade dos nódulos puncionados no HFF é semelhante ao proposto por esse sistema de classificação. Contudo, no que se refere às categorias I, II e III, o risco de malignidade dos nódulos puncionados no HFF é maior. Note-se que o risco de malignidade foi maior nas citologias não diagnósticas do que nos nódulos benignos e foi maior nas LFSI do que nos tumores foliculares.

Várias instituições têm avaliado a casuística própria no que se refere à prevalência de nódulos em cada categoria Bethesda e ao risco de malignidade associado.¹⁶

Na categoria I, o risco de malignidade que obtivemos (2 a 15%) foi superior ao esperado, mas ainda assim muito inferior aos trabalhos de Mufti *et al*¹⁷ e McElroy *et al*¹⁸ (20 e 43% respectivamente). O trabalho de Kiernan *et al*,¹⁹ em que há verificação histológica de todos os nódulos, revela um risco de malignidade no limite superior do esperado (4%).

Na categoria II, risco calculado para o HFF foi o mais alto entre os trabalhos publicados que analisamos (1-8%). Os cinco nódulos com citologia benigna que se revelaram malignos na histologia eram todos nódulos grandes (3 a 7 cm), um dos quais puncionado sem apoio ecográfico. A amostra obtida pode não ter sido representativa da totalidade da lesão. A presença de um citotécnico no local da punção, ao realizar a coloração rápida e afirmar a adequabilidade da amostra leva a que habitualmente não se repita o procedimento, o que no caso dos nódulos de grandes dimensões pode não ser adequado e representativo. Julgamos que nestes nódulos, independentemente da presença de material adequado à análise na 1ª punção, se deve procurar repetir o procedimento, com amostragem em diferentes zonas do nódulo.

Vários autores têm estudado a categoria III, e constatado que a percentagem de nódulos malignos é significativamente superior à inicialmente proposta^{15,19-21}.

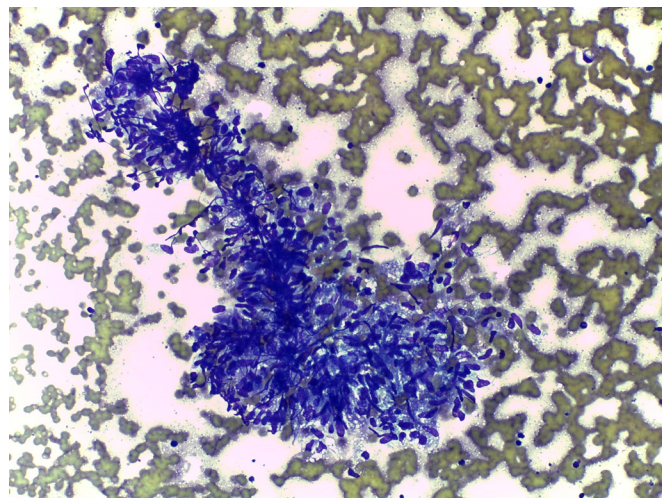


Figura 2. O mesmo nódulo. Tiroidite granulomatosa (esfregaço). Em destaque um granuloma epitelióide necrotizante.

Ho *et al*¹⁵ com uma prevalência de 8% dos nódulos nesta categoria obteve um risco de malignidade entre 26,6 e 37,8%. Onder *et al*,²⁰ num estudo dirigido apenas aos nódulos considerados indeterminados com 6,7% de prevalência da categoria III, verificaram que o risco de malignidade era de 18,9%. Bernstein *et al*,²¹ obtiveram estimativas de risco entre 37% e 46% para os nódulos classificados como Bethesda III, que na série que estudou correspondiam a 12% dos nódulos puncionados. Também na nossa série o risco de malignidade nesta categoria se verificou ser superior ao proposto (13 a 35%). Horne *et al*²² dividiram as citologias Bethesda III em dois subgrupos: os que têm arquitectura microfolicular e aqueles com atipia nuclear e obtiveram taxas de malignidade diferentes nos dois subgrupos. Estes resultados não foram contudo replicados no trabalho de Ho *et al*.¹⁵ Iskandar *et al*²³ obteve um risco de malignidade de 13% nos nódulos desta categoria, semelhante ao proposto pela classificação de Bethesda. As recomendações actuais sugerem que se pondere a utilização de testes moleculares no diagnóstico diferencial citológico dos nódulos desta categoria.³

- Categorização TIRADS

O risco de malignidade institucional dos nódulos categorizados pelo sistema TIRADS foi idêntico ao de Gilles Russ *et al*,^{9,10} para a categoria 2 (nódulos benignos), onde não houve falsos positivos. Obtivemos maior prevalência de carcinomas nos nódulos com padrões ecográficos pouco suspeitos (TIRADS 3, 4,2% contra 0,25%) e menor prevalência de carcinomas nos nódulos com

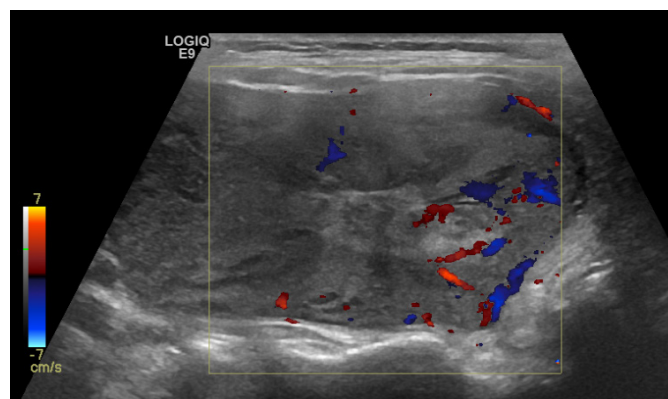


Figura 3. Nódulo sólido com citologia benigna e histologia maligna (carcinoma papilar, variante folicular).

padrões ecográficos suspeitos (TIRADS 4b e 5, respectivamente 34,7% e 88,2% vs 69% e 100%). Os falsos negativos da categoria TIRADS 5 foram dois casos muito raros.

Os resultados obtidos indicam que muitos pacientes classificados com TIRADS 4b e 5 não têm carcinoma, apesar de o facto de serem incluídos nesse grupo aumentar significativamente a probabilidade de o terem quando comparados com os grupos TIRADS 2, 3 ou 4a (OR = 17).

Em termos absolutos, o número de carcinomas nas categorias TIRADS 3 e 4a (33 nódulos) foi maior do que no grupo TIRADS 4b e 5 (32 nódulos).

Estes factos corroboram a evidência de que muitos carcinomas têm características ecográficas pouco suspeitas, e enfatiza a necessidade da caracterização citológica. Moifo *et al*²⁴ obtiveram idênticos resultados.

Há grande discordância no que se refere ao risco de malignidade atribuído a cada categoria TIRADS em diferentes modelos propostos, facto que relacionamos com a inclusão de diferentes dados semiológicos ecográficos e com as distintas metodologias utilizadas.^{5-8,10}

O grupo TIRADS 4 (categorias 4a e 4b) é o mais heterogéneo, com riscos de malignidade que variam entre 5 % e 80% para Horvath *et al*⁵; entre 24% e 90% para Park *et al*⁶; entre 3,3% e 72% para Kwak *et al*^{7,8} e entre 6% e 69% para G. Russ *et al*^{9,10}. No nosso trabalho a percentagem de nódulos malignos neste grupo revelou-se inferior a todos os restantes: 6% a 35%.

- Limitações do estudo

O nosso estudo teve várias limitações:

Em primeiro lugar, o desenho do estudo incluiu 122 nódulos puncionados por anatomopatologistas, sem controlo ecográfico, o que poderia originar um viés de selecção. Este foi mitigado por serem nódulos grandes, palpáveis, e por ter sido inequivocamente identificado o nódulo puncionado, na avaliação conjunta dos relatórios existentes de ecografia e citologia e/ou histologia.

Em segundo, a percentagem de nódulos submetidos a caracterização histológica foi baixa, 19% (173/906), com percentagem de nódulos malignos no limite inferior do expectável (2,8%) e não foi considerado o seguimento clínico/ecográfico. Um terceiro ponto, a nossa decisão de optar por considerar benignos os nódulos com diagnóstico final de “benigno” e citologia prévia “LFSI”, pode ser discutível. Esta resolução foi baseada na prática clínica da nossa instituição, uma vez que é com o pressuposto que o nódulo pode ser reclassificado em “benigno” ou “tumor folicular”, ou “suspeito” ou “maligno”, que habitualmente se solicita a repetição da citologia dos nódulos da categoria III de Bethesda.

Em quarto lugar, o facto de nesta série o risco de malignidade dos nódulos categorizados como Bethesda II poder ir até 8% e o dos nódulos classificados como Bethesda VI poder ser de apenas 84%. Estes dados comprometem a metodologia usada no cálculo subsequente do risco da categorização TIRADS que, ao considerar benignos os nódulos Bethesda I e malignos os Bethesda VI, assume um erro que pode ir até 8% nos nódulos Bethesda I e até 16% nos Bethesda VI.

Em quinto lugar, o desenho retrospectivo do estudo implicou a existência de alguns dados omissos, no que se refere à avaliação ecográfica.

Finalmente, as ecografias revistas foram efectuadas em diferentes equipamentos e por vários radiologistas e a análise citológica foi efectuada por diferentes anatomopatologistas. Não foi avaliada a concordância inter-observador.

Conclusões

A triagem ecográfico-citológica efectuada na nossa instituição entre 2012 e 2014 originou um aumento da percentagem de tumores malignos operados, entre os nódulos submetidos a citologia, de 26,7% em 2012 para 55,2% em 2014.

Verificamos que nesta instituição o risco de malignidade das categorias Bethesda I, II e III é superior ao esperado, e que, na categoria Bethesda II, os falsos negativos foram todos nódulos grandes. Na classificação TIRADS, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos na categoria dos provavelmente benignos e inferior à esperada de nódulos malignos nas categorias de elevada suspeição.

A definição, em cada Instituição, do risco de malignidade das diferentes categorias de Bethesda e TIRADS e a análise conjunta dos dados ecográficos e citológicos pode ajudar a reduzir a percentagem de nódulos benignos operados.

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem ao Professor Doutor Valeriano Leite pela orientação na idealização do trabalho e ao Adam Abdurrahmane pela revisão do texto em inglês.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Kangelaris GT, Kim TB, Orloff LA. Role of ultrasound in thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43:1209-27.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ,

- et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 ;19:1167-214.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
 4. American College of Radiology B-RC. ACR BIRADS®ultrasound. In: American College of Radiology B-RC, editor. ACR BI-RADS breast imaging and reporting data system: breast imaging atlas. 4th. Chicago: ACR; 2003. p. 1-86.
 5. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1748-51.
 6. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:1257-64.
 7. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260:892-9.
 8. Kwak JY, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol*. 2013;14:110-7.
 9. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol*. 2011;92:701-13.
 10. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:649-55.
 11. Russ G. Thyroid Imaging and Reporting Data System - Dr Gilles Russ - N°RPPS: 10003699427 2016 [accessed 07/09/2016]. Available from: <http://www.ti-rads.com>.
 12. 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. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:687-91.
 13. Cibas ES, Ali SZ, Conference NCITFSotS. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658-65.
 14. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.
 15. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014 ;24:832-9.
 16. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-9.
 17. Mufti ST, Molah R. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a five-year retrospective review of one center experience. *Int J Health Sci*. 2012;6:159-73.
 18. McElroy MK, Mahooti S, Haste F. A single institution experience with the new bethesda system for reporting thyroid cytopathology: correlation with existing cytologic, clinical, and histological data. *Diagn Cytopathol*. 2014 ;42:564-9.
 19. Kiernan CM, Broome JT, Solorzano CC. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3522-7.
 20. Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology*. 2014;25:177-84.
 21. Bernstein JM, Shah M, MacMillan C, Freeman JL. Institution-specific risk of papillary thyroid carcinoma in atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1210-5.
 22. Horne MJ, Chhieng DC, Theoharis C, Schofield K, Kowalski D, Prasad ML, et al. Thyroid follicular lesion of undetermined significance: Evaluation of the risk of malignancy using the two-tier sub-classification. *Diagn Cytopathol*. 2012 ;40:410-5.
 23. Iskandar ME, Bonomo G, Avadhani V, Persky M, Lucido D, Wang B, et al. Evidence for overestimation of the prevalence of malignancy in indeterminate thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Surgery*. 2015 ;157:510-7.
 24. Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) classification in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Open J Radiol*. 2013;3:103-7.