



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**JÚLIA THALITA QUEIRÓZ ROCHA**

**ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE PACIENTES COM NÓDULOS  
TIREOIDIANOS CATEGORIA III DE BETHESDA**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestra em Patologia

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Claudino Oliveira  
Co-orientadora: Profa. Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

**Botucatu  
2019**

JÚLIA THALITA QUEIRÓZ ROCHA

ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE PACIENTES COM NÓDULOS  
TIREOIDIANOS CATEGORIA III DE BETHESDA

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”,  
Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestra em  
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Claudino Oliveira  
Co-orientadora: Profa. Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

Botucatu  
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rocha, Júlia Thalita Queiróz.

Estudo clínico-patológico de pacientes com nódulos tireoidianos categoria III de Bethesda / Júlia Thalita Queiróz Rocha. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Cristiano Claudino Oliveira

Coorientador: Mariângela Esther Alencar Marques

Capes: 40105008

1. Biópsia por agulha. 2. Citologia. 3. Glândula tireoide. 4. Neoplasias da glândula tireoide. 5. Patologia.

Palavras-chave: biópsia por agulha; citologia; glândula tireoide; neoplasias da glândula tireoide; patologia.

A todos aqueles que me confiaram seu tempo, segredos e conhecimento.  
Dedico aos meus pacientes, colegas e professores.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente à Deus pelas oportunidades: o mestrado e a residência médica. Sem Ele nada seria possível.

Ao Departamento de Patologia e à Pós-graduação da Universidade Estadual Paulista de Botucatu, obrigada pela generosidade e compreensão.

Àquele responsável por deixar meu percurso suave e por fazer tudo parecer simples, meu marido Lucas Veloso, obrigada por ser o melhor amigo e companheiro em todas as etapas e decisões pessoais e profissionais. Com você nenhum problema é grande demais. Essa conquista é nossa.

Agradeço a toda minha família, especialmente a meus pais Vicente Rocha e Ronilda Nogueira, meus irmãos Higor Raphael e Mayara Queiróz, meus sobrinhos Heitor, Francisco e João Rocha, minha afilhada Maria Sophia, Tia Mira Nogueira, Tia Zizi Nogueira, meu padrinho Eugênio Pascelli e minha sogra Lucília Teixeira. Obrigada pelo apoio, carinho, orações e por se fazerem presentes, independentemente da distância. Com vocês, as incertezas milagrosamente somem.

Agradeço a amizade, serenidade e solicitude dos amigos e colegas de departamento Rita Moraes, Cícera Aparecida, Carlos Ramos, Bruno Miamoto e Jéssica Oliveira, indispensáveis nesta trajetória.

Doutora Mariângela Marques, professora e exemplo de mulher e cidadã, que orgulho e gratidão em te ter como amiga e co-orientadora do mestrado e em todos os passos da residência médica.

Agradeço ao meu amigo e melhor orientador que eu poderia ter: Doutor Cristiano Oliveira. Com você aprendi macroscopia, microscopia cirúrgica e citopatológica, autópsia, imunoistoquímica, biologia molecular e, agora, pesquisa. Obrigada por ter acreditado em mim e por ter dividido todas as etapas dessa experiência comigo.

Agradeço a todos vocês que, pelo suporte emocional e técnico, me permitiram concluir as atividades de mestrado.

*“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.”*

Antoine de Saint-Exúpery. O pequeno príncipe.

## Resumo

**Introdução:** O diagnóstico citopatológico das punções aspirativas com agulha fina (PAAF) de tireoide está alicerçado no Sistema Bethesda (SiBe). A Categoria III (CIII) apresenta taxas de malignidade estimadas em torno de 10-30%, as quais variam entre diferentes instituições. **Objetivos:** Avaliar critérios citopatológicos utilizados na interpretação da PAAF para o diagnóstico de nódulos tireoidianos (NT) CIII do SiBe, buscando-se interfaces clínicas e achados associados à malignidade, além da proposição de um algoritmo de avaliação. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com PAAFs de NT cujo diagnóstico foi CIII, pelo SiBe, realizadas entre 2010 e 2016. As lâminas foram revisadas com ênfase nos critérios diagnósticos propostos pelo SiBe para essa categorização. Os dados foram trabalhados estatisticamente com utilização do modelo estatístico de árvore de decisão, sempre com *p*-valor definido em 0,05. **Resultados:** Entre 63 pacientes com nódulos ressecados, 17 (27%) tiveram diagnósticos de malignidade, sendo 13 carcinomas papilíferos da tireoide. Entre as doenças benignas, destaca-se o percentual de pacientes com diagnóstico final de tireoidite linfocítica crônica/tireoidite de Hashimoto (n=18 pacientes; 28,1%). Citologicamente, a presença de papilas (*p*=0,004) foi o critério melhor associado com o diagnóstico de malignidade e por isso o ponto de partida do algoritmo que se segue com sobreposição celular e presença de macrofolicúlos densamente celulares; uniformidade celular sem atipias simultaneamente à presença de células gigantes; e escassez de coloide associada a células gigantes. Propõe-se a subdivisão da CIII em três grupos: um de risco intermediário (grupo A/verdadeiro III), um de maior risco de malignidade (grupo B/III+) e um de menor risco (grupo C/III-). **Conclusões:** A taxa de malignidade global, no estudo, foi de 23,2%. A prática de repetição de PAAF se mostrou como boa alternativa para o estabelecimento de malignidade ou benignidade. O algoritmo de estratificação de risco baseado em critérios citológicos é uma proposta inovadora para orientação de conduta clínico-cirúrgica diante os casos CIII. É necessária aplicação deste fluxograma em outras populações com realidades diferentes e, inclusive, com maior número de casos.

Palavras chave: glândula tireoide; neoplasias da glândula tireoide; biópsia por agulha; citologia; patologia.



## Abstract

**Introduction:** The cytopathological diagnosis of thyroid needle aspiration (FNAB) is based on the Bethesda System (SiBe). Category III (CIII) presents estimated rates of malignancy around 10-30%, which vary between different institutions. **Objectives:** To evaluate cytopathological criteria used in the interpretation of FNAB for the diagnosis of thyroid nodules (NT) CIII of SiBe, seeking clinical interfaces and findings associated with malignancy, in addition to proposing an evaluation algorithm. **Material and Methods:** Retrospective study of NTFs of NTs diagnosed as CIII by SiBe performed between 2010 and 2016. The slides were reviewed with emphasis on the diagnostic criteria proposed by SiBe for this categorization. The data were statistically worked using the decision tree statistical model, always with p-value defined in 0,05. **Results:** Out of 63 patients with resected nodules, 17 (27%) had diagnoses of malignancy, 13 papillary thyroid carcinomas. Among the benign diseases, the percentage of patients with a final diagnosis of chronic lymphocytic thyroiditis / Hashimoto's thyroiditis (n = 18 patients, 28.1%) stands out. Cytologically, the presence of papillae (p = 0.004) was the best criterion associated with the diagnosis of malignancy and therefore the starting point of the algorithm that follows with cell overlap and presence of densely cellular macrofollicles; cell uniformity without atypia simultaneously with the presence of giant cells; and colloid shortage associated with giant cells. It is proposed to subdivide CIII into three groups: one of intermediate risk (group A / true III), one of higher risk of malignancy (group B / III +) and one of lower risk (group C / III-). **Conclusions:** The overall malignancy rate in the study was 23.2%. The practice of FNAB repetition proved to be a good alternative for the establishment of malignancy or benignity. The risk stratification algorithm based on cytological criteria is an innovative proposal for clinical-surgical management orientation in CIII cases. It is necessary to apply this flowchart in other populations with different realities, and even with a greater number of cases.

Keywords: thyroid gland; neoplasms of the thyroid gland; needle biopsy; cytology; pathology.

## **Lista de ilustrações**

### **Revisão de literatura**

Figura 1 – Bócio coloide nodular -----	17
Figura 2 – Tireoidite de Hashimoto -----	19
Figura 3 – Adenoma folicular -----	21
Figura 4 – Carcinoma papilífero clássico -----	24
Figura 5 – Carcinoma papilífero variante folicular -----	25
Figura 6 – Carcinoma folicular -----	28
Figura 7 – Adenoma de células de Hürthle -----	29

### **Resultados**

Figuras 1 a 15 - Achados citológicos obtidos por PAAF's de nódulos tiroideanos, neste estudo -----	59
---	----

## Lista de tabelas

### Revisão de literatura

Tabela 01 - Classificação do Sistema Bethesda para avaliação citopatológica de tireoide: risco de malignidade implicados e manejo clínico recomendado -----	35
Tabela 02 - Variação de taxa de malignidade para nódulos tireoidianos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda -----	38
Tabela 03 - Guia para abordagem inicial de nódulos tireoidianos -----	43
Tabela 04 - ACR TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology) -----	44

### Resultados

Tabela 01 – Proporção de diagnósticos histopatológicos finais, benignos e malignos, em 63 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica após classificação citológica de categoria III do Sistema Bethesda -----	61
Tabela 02 - Conduta realizada no Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina de Botucatu e taxa de malignidade de 73 pacientes com nódulos tireoidianos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda -----	61
Tabela 03 - Incidência de achados citológicos em casos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda em relação ao diagnóstico final histopatológico -----	62
Tabela 04 – Associação entre as características ultrassonográficas e diagnóstico histopatológico de malignidade -----	63

**Lista de algoritmo**

Algoritmo 01 – Proposta de subclassificação para os nódulos tireoidianos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda ----- 65

## Lista de abreviaturas e siglas

- ACH: Adenomas de células de Hürthle  
ACR-TIRADS: *American College of Radiology-Thyroid Imaging Reporting And Data System* (Colégio Americano de Radiologia- Sistema de dados e relatórios de imagens da tireoide- tradução livre)  
AF: Adenoma folicular  
ASI: Atipias de significado indeterminado  
ATA: *American Thyroid Association* (Associação Americana de Tireoide)  
BMN: Bócio multinodular  
BN: Bócio nodular  
CCH: Carcinoma de células de Hürthle  
CF: Carcinoma folicular  
CI: Categoria I  
CII: Categoria II  
CIII: Categoria III  
CIV: Categoria IV  
CP: Carcinoma papilífero  
CPC: Carcinoma papilífero clássico  
CPvF: Carcinoma papilífero variante folicular  
CV: Categoria V  
CVI: Categoria VI  
LFSI: Lesão folicular de significado indeterminado  
LT: Lobectomia tireoidiana  
NF: Neoplasia folicular  
NFB: Nódulos foliculares benignos  
NIFTP: Neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características papilífero-símile  
NT: Nódulos tireoidianos  
PAAF: Punção aspirativa por agulha fina  
SiBe: Sistema Bethesda  
SNF: Suspeito para neoplasia folicular  
TH: Tireoidite de Hashimoto  
TIRADS: *Thyroid Imaging Reporting And Data System* (Sistema de dados e relatórios de imagens da tireoide- tradução livre)  
TM: Taxa de malignidade  
TSH: Hormônio estimulante da tireoide/tireotropina  
TT: Tireoidectomia total  
US: Ultrassonografia

## Sumário

### Capítulo I

Revisão de literatura -----	15
A) Nódulos tireoidianos -----	15
A.1) Hiperplasia nodular e bócio multinodular -----	15
A.2) Tireoidite de Hashimoto -----	18
A.3) Adenoma folicular -----	18
A.4) Carcinoma papilífero -----	21
A.5) Neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características papilífero-símile -----	25
A.6) Carcinoma folicular -----	26
A.7) Tumores de células de Hürthle -----	27
B) Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) -----	30
B.1) Aspectos históricos -----	30
B.2) Técnica -----	31
C) Citologia aspirativa de nódulos tireoidianos -----	32
D) Categoria III -----	35
E) Manejo de nódulos tireoidianos -----	40
Justificativa -----	48
Objetivos -----	49
1.1) Geral -----	49
1.2) Específicos -----	49
Referências bibliográficas -----	50

### Capítulo II

Artigo científico -----	55
Resumo -----	55
Introdução -----	56
Casuística e métodos -----	57
Resultados -----	60
Discussão -----	62
Conclusão -----	70
Referências bibliográficas -----	70

## **CAPÍTULO I**

### **Revisão de Literatura**

#### **A) Nódulos tireoidianos**

A prevalência mundial de nódulos tireoidianos (NT) palpáveis é de 5% nas mulheres e 1% nos homens que vivem em áreas com quantidades suficientes de iodo<sup>1</sup>. Apesar da alta prevalência dos NT, somente cerca de 5% são malignos<sup>2</sup>. A maioria dos NT benignos são proliferações de células foliculares chamadas de nódulos foliculares benignos (NFB). Dentre os NFB, 70% corresponde a bócio nodular/bócio multinodular (BN/BMN) e adenoma folicular (AF)<sup>2</sup>. Os carcinomas papilíferos (CP) e carcinomas foliculares (CF) da tireoide, juntos, correspondem a 90% das neoplasias malignas da glândula. Correlaciona-se o aumento na incidência do câncer de tireoide, bem como na detecção de carcinomas com menos de 1,0 cm, ao maior acesso à ultrassonografia (US) e a outros métodos de imagem, além dos aperfeiçoamentos técnicos desses equipamentos. Sugere-se, também, que esse aumento se dê pelos achados incidentais histopatológicos<sup>1</sup>.

As doenças mais prevalentes associadas aos NT são descritas em seguida.

#### **A.1) Bócio nodular e bócio multinodular**

O BN/BMN é uma condição benigna da tireoide, também chamada de hiperplasia nodular e multinodular, bócio adenomatoide e hiperplasia adenomatosa. Representa a doença mais comum da tireoide. Em estudos de autópsias, a incidência de BN/BMN chega à 3-5% em adultos. Acomete de 5 a 15 vezes mais mulheres e a prevalência aumenta com a idade. Existem duas formas: a forma endêmica, por deficiência de iodo na água e solo, e a forma esporádica<sup>3</sup>. A deficiência de iodo provocaria um decréscimo na produção de hormônios tireoidianos e um aumento compensatório de hormônio estimulante da tireoide/tireotropina (TSH). O estímulo crônico aumentado de TSH, provocaria hiperplasia difusa de células foliculares inicialmente de uma maneira uniforme, porém acredita-se que haja áreas da glândula tireoide com maior sensibilidade ao TSH o que resultará posteriormente em um aspecto arquitetural heterogêneo. Esse aumento na replicação celular

favorece a ocorrência de um excesso de mutações genéticas não reparadas. Mutações nos genes que codificam o receptor de TSH ou proteína  $G_s\alpha$  são os iniciadores mais prováveis do crescimento de células foliculares. Essas mutações somáticas podem levar à ativação constitutiva dos receptores de TSH. A proliferação celular aumentada resulta em estresse oxidativo com possíveis danos ao DNA. Algumas dessas mutações espontâneas induzem ativação constitutiva (TSH independente) da cascata do AMP cíclico, com estimulação do crescimento e da função. Além disso, há expressão de fatores promotores do crescimento, como o EGF (fator de crescimento epidérmico), IGF1 (fator de crescimento insulínico tipo 1 ou somatomedina C), FGF1 (fator de crescimento de fibroblastos 1, ácido) e FGF2 (fator de crescimento de fibroblastos 2, básico). Esses fatores de crescimento permitem a autoestimulação dos clones que finalmente confluirão em uma área para formação de um nódulo<sup>4</sup>. Já a forma esporádica tem etiopatogênese ainda desconhecida<sup>2</sup>.

O bócio pode ainda ser chamado de bócio tóxico quando associado a sintomas de hipertireoidismo ou tireotoxicose<sup>4</sup>. Entretanto, somente menos de 10% dos pacientes tem sinais de hipertireoidismo. O BN/BMN cursa com aumento glandular, geralmente sem alterações hormonais (bócio atóxico), podendo haver sinais de compressão. À macroscopia, a glândula é distorcida e tem dimensões aumentadas, geralmente com um lobo maior que outro. Os nódulos podem ser parcialmente encapsulados e ter área de degeneração hemorrágica, cistificação e calcificação. À microscopia, as alterações morfológicas são variadas, com formação de grandes nódulos com epitélio aplainado, áreas hiperplásicas em arranjos macrofolicular preenchido por coloide (figura 1.A), microfolicular (figura 1.B), sólido ou papilífero e áreas exclusivamente formadas por células de Hürthle, além de abundante coloide. Os folículos não apresentam atipias, tem núcleos redondos a ovais, cromatina finamente distribuída e nucléolo inconspícuo (figura 1.C). A ruptura dos folículos leva à reação granulomatosa ao coloide com células gigantes do tipo corpo estranho<sup>3</sup>. Devido ao rápido crescimento dos nódulos, pode-se observar degeneração cística, áreas de hemorragia recente e antiga, fibrose, focos



de ossificação, calcificações estromal e da média dos vasos intratireoidianos<sup>2</sup>.

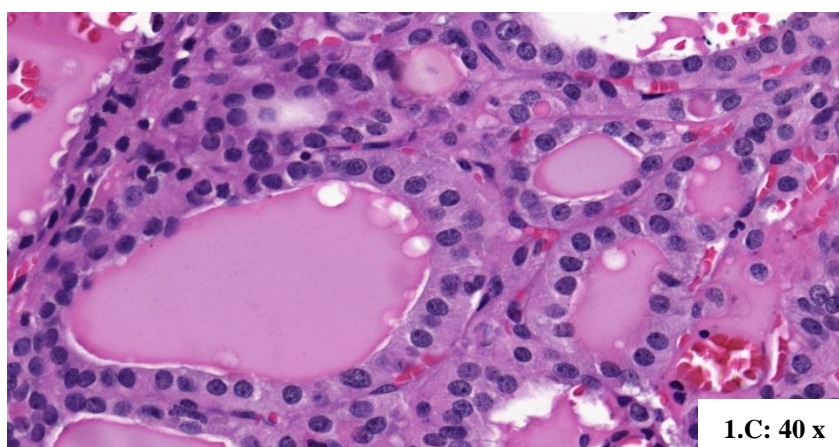
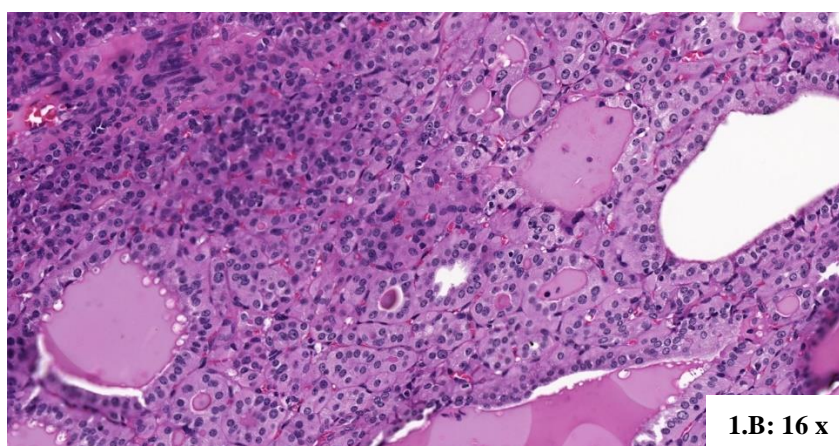
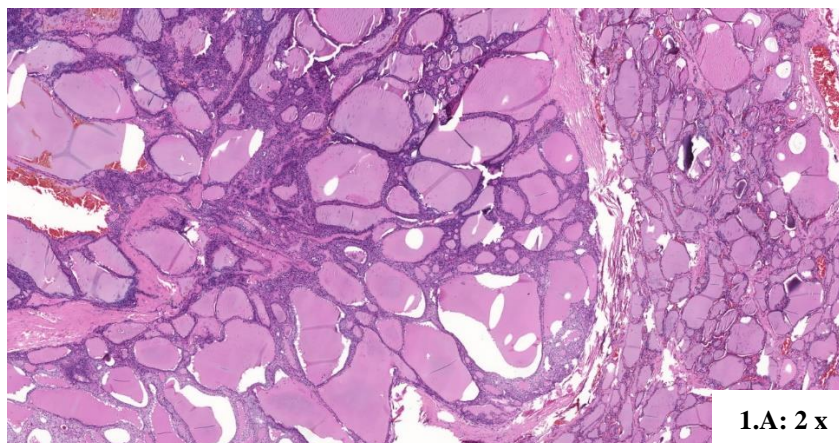


Figura 1 – Bócio colóide nodular. A) Nódulo e parênquima adjacente. Presença de áreas de fibrose, sem formar cápsula bem delimitada. B) Padrões sólido, microfollicular e macrofollicular. C) Folículos preenchidos por colóide, núcleos redondos a ovais, cromatina finamente distribuída, nucléolo inconspícuo.

BN/BMN pode ocorrer também em associação a tireoidite de Hashimoto, uma forma de tireoidite crônica linfocítica referida a seguir<sup>3</sup>.

### **A.2) Tireoidite de Hashimoto**

A tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune em que os folículos tireoidianos são destruídos por acentuada reação inflamatória. Noventa e cinco por cento dos casos ocorre em mulheres, com pico de incidência entre 40 e 60 anos<sup>2</sup>. A TH pode-se apresentar inicialmente com aumento difuso da glândula e evoluir com fibrose, atrofia folicular e redução de suas dimensões. Geralmente é acompanhado por hipotireoidismo, porém o hipertireoidismo é possível.

À macroscopia, a glândula tem aumento difuso com formação de nódulos e esboços nodulares, coloração acinzentada ou amarelada e coloide não facilmente identificável. À microscopia, grandes folículos linfocitários com centros germinativos permeiam o parênquima tireoidiano (figuras 2A e 2B), com plasmócitos, histiócitos, células gigantes, células foliculares com alterações oncocíticas (figura 2C) e variável quantidade de fibrose e espessamento de septos interlobulares<sup>3</sup>. O diagnóstico é estabelecido em correlação sorológica de anticorpos circulantes, sendo os mais comuns anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase<sup>2</sup>. Complicações associadas à TH são linfoma, leucemia, carcinoma papilífero e tumores de células de Hürthle<sup>3</sup>.

### **A.3) Adenoma folicular**

O AF é uma neoplasia não invasiva, benigna, sem características nucleares de carcinoma papilífero. Em estudos de autópsia, está presente em 3-5% dos adultos, sendo mais comum em mulheres, durante 5ª e 6ª décadas de vida. A maioria dos AF são esporádicos, porém a exposição à radiação na infância e adolescência e permanência em áreas de deficiência de iodo são fatores de risco conhecidos. AF múltiplos podem ocorrer em pacientes com a síndrome de Cowden, síndrome de Carney ou síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba<sup>5</sup>.

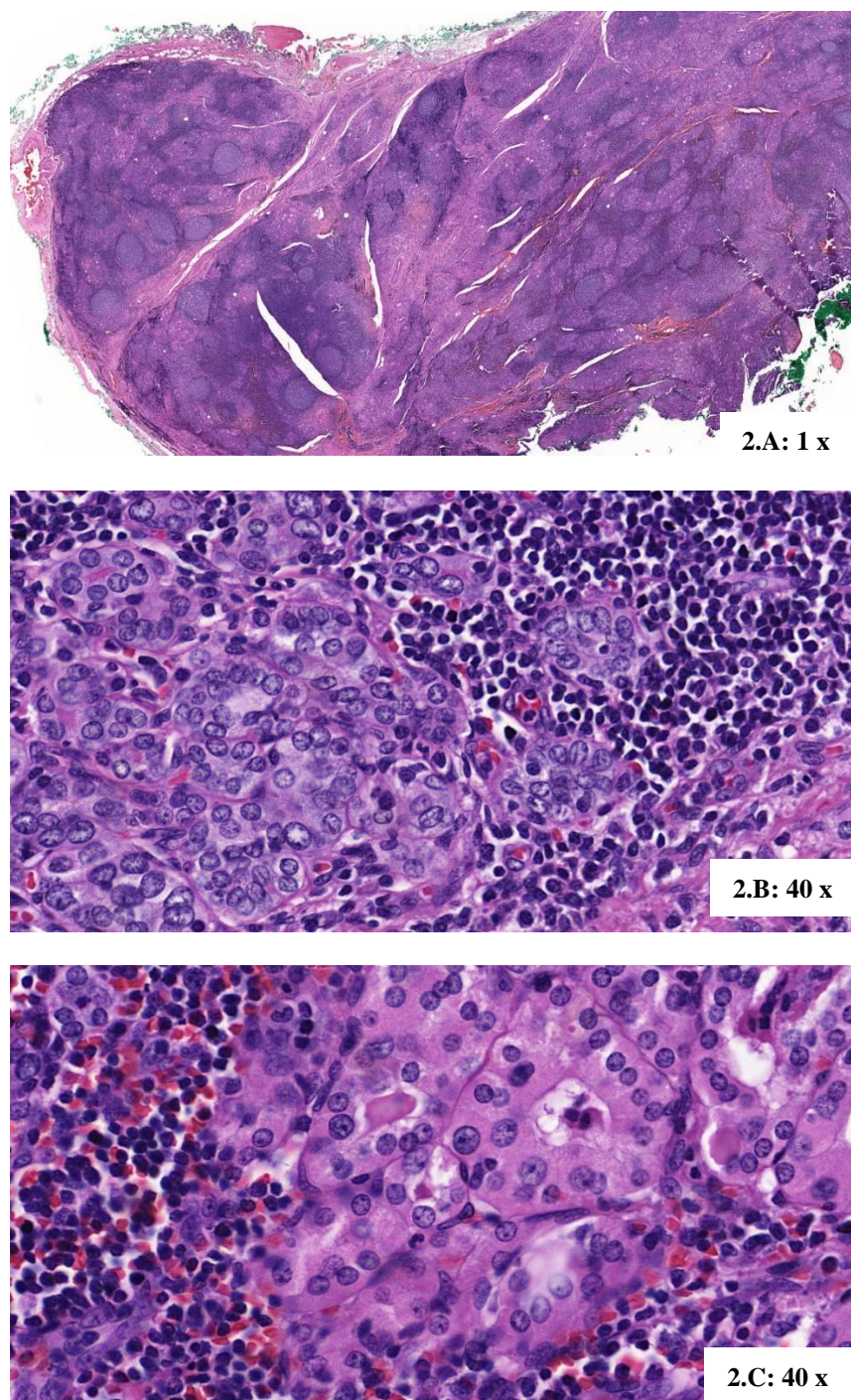


Figura 2 – Tireoidite de Hashimoto. A) Grandes folículos linfóides com centros germinativos permeiam o parênquima tireoidiano. B) Células foliculares remanescentes com focos de clareamento citoplasmático, sobreposição e *grooves* nucleares. C) Células foliculares remanescentes com fenótipo de Hürthle, permeadas por linfócitos.

À macroscopia, o AF é usualmente uma lesão solitária que mede entre 1,0 e

3,0 cm, encapsulada, de coloração branco-acinzentada ou acastanhada, com aspecto *fleshy*, podendo ter áreas hemorrágicas e de degeneração cística. Algumas lesões superam a medida aproximada de 3,0 cm. À microscopia, a cápsula tem espessura variável (figuras 3A e 3B). As células neoplásicas tem arquitetura folicular normo, macro e/ou microfolicular (figura 3C), sólida, trabecular e raramente há focos com arquitetura papilífera. As células são cuboidais ou poligonais, com núcleo arredondado, uniforme e hipercromático e moderada quantidade de citoplasma pálido a eosinofílico. Figuras mitóticas são raras. O estroma é escasso, porém ricamente vascularizado por capilares delicados. Dentre as variantes, incluem: AF com núcleos bizarros, com áreas papilíferas, com células em anel de sinete, com células fusiformes, lipoadenoma, de células claras, tóxico (hiperfuncionante) e o AF escuro. O AF atípico tem curso clínico benigno e é caracterizado por alta celularidade, na presença de atipia nuclear e padrões incomuns, como por exemplo o fascicular<sup>5</sup>.

Segundo Turk e Wenig (2019)<sup>6</sup>, três características histológicas marcantes do AF permitem sua distinção com BN: arquitetura predominantemente folicular, transição evidente em relação ao parênquima não envolvido, e encapsulamento ou pelo menos clara circunscrição separando o nódulo do tecido tireoidiano adjacente<sup>6</sup>.

A avaliação imunoistoquímica mostra positividade para citoqueratinas, TTF1, tireoglobulina e PAX8. Geralmente, há negatividade para galectina 3, HBME1 e CITED1. Na maior parte das vezes, contudo, esse é um diagnóstico essencialmente morfológico. Os aspectos moleculares mais frequentes associados são alterações cromossômicas numéricas (cromossomos 7, 12 e 5), translocação t(19,2)(q13.4,p21), mutações dos genes *RAS* (mais comum *N-RAS*), rearranjo de *PPAR-γ* (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*), gene receptor de TSH (*TSHR*), *BRAF K601E*, *PTEN* e *PIK3CA*<sup>5,6</sup>.

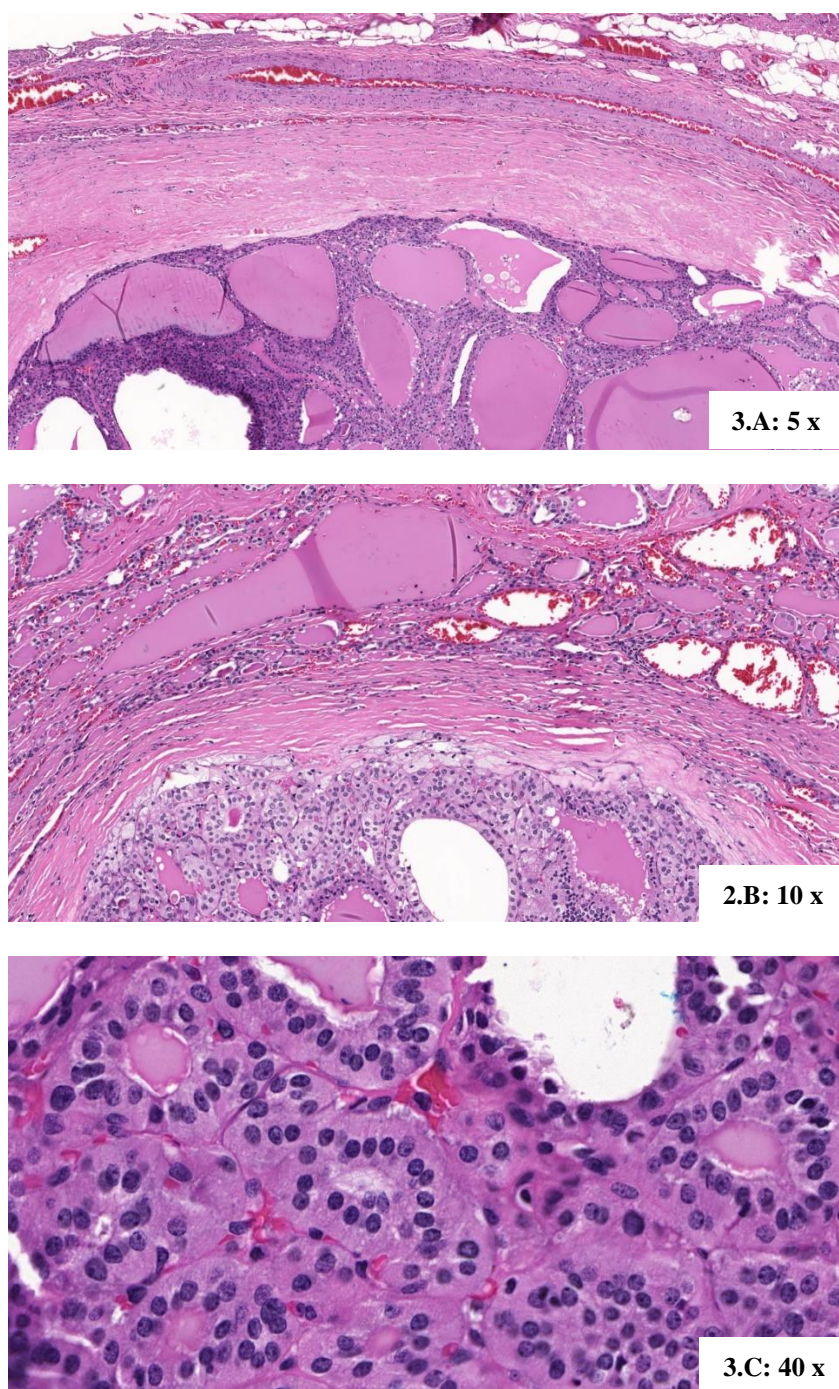


Figura 3 – Adenoma folicular. A) Espessura capsular variável. Cápsula espessa sem invasão dos vasos sanguíneos adjacentes. B) Cápsula fina. C) Células foliculares com aparência monótona, núcleos redondos, levemente hiper cromáticos e nucléolo evidente.

#### **A.4) Carcinoma papilífero**

O carcinoma papilífero (CP) é a neoplasia maligna da tireoide mais comum

em adultos e crianças, com 13,5 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos, nos anos de 2008 a 2012. Acomete pacientes entre 20-74 anos com predomínio em mulheres (relação mulher/homem de 3:1). Os fatores de risco identificados são: radiação ionizante, obesidade, diabetes, tabagismo, consumo de álcool, dieta rica em nitrato, dieta com excesso de iodo e fatores genéticos<sup>5</sup>.

À macroscopia, usualmente é uma lesão de margens mal delimitadas, firme, não sendo raras as calcificações e focos de ossificação. Pode ser unifocal, porém a multifocalidade é frequentemente observada. O tamanho varia de menor que 1,0 mm a muitos centímetros<sup>5</sup>. Áreas císticas podem aparecer e ser um dificultador do diagnóstico na prática diária do patologista. À microscopia, as características nucleares são conceituais e bastante úteis na avaliação histológica. São elas: aumento nuclear, polimorfismo, irregularidade nuclear, sobreposição, clareamento da cromatina ou em padrão vítreo (figura 4A)<sup>5</sup>. O clareamento da cromatina é classicamente denominado como “olhos da órfã Anny” em alusão ao famoso desenho em quadrinhos. O aumento da plasticidade nuclear resulta em achados comuns como *grooves*, resultante de uma dobra do núcleo sobre si mesmo, e pseudoinclusões que são invaginações citoplasmáticas sobre o núcleo<sup>2</sup>. O citoplasma é eosinofílico. Figuras de mitoses são raras. A disseminação para linfonodos regionais é comum<sup>5</sup>.

A arquitetura papilífera é comum (figura 4B), o que denomina o chamado carcinoma papilífero clássico (CPC), porém pode não estar presente e a neoplasia se apresentar com arranjo folicular, trabecular ou sólido (figura 4C). As papilas podem apresentar-se edematosas, com áreas de fibrose, calcificações psamomatosas, metaplasia escamosa e células gigantes não neoplásicas (figura 4A). As variantes do CP incluem<sup>5</sup>:

- microcarcinoma (quando menor que 1,0 cm), a variante mais comum;
- encapsulada;
- folicular (carcinoma papilífero variante folicular – CPvF, figura 5);

- esclerosante difusa;
- células altas;
- células colunares;
- cribriforme-morular;
- *hobnail*;
- trabecular/sólida;
- oncocítica;
- com células fusiformes;
- células claras;
- Wharthin-símile;
- CP com estroma fibromatose/fasciíte-símile.

CP mostram imunopositividade para pan-citoqueratinas, citoqueratina 7 (CK7), CAM5.2, TTF1, tireoglobulina, galectina, HBME1, CITED1. A mutação do *BRAF V600E* é a alteração genética mais comumente relacionada ao CPC e CP variante células altas<sup>5</sup>. Mutações dos proto-oncogenes *RAS* (*NRAS*, *HRAS* e *KRAS*) podem ocorrer em CPC, porém são mais comuns em CPvF<sup>7</sup>. Os rearranjos envolvendo o gene *RET* são comuns em CPC e chamados de *RET/PTC*. O acúmulo de mutações de outros genes como *TP53*, *PIK3CA* e *AKT1* tem relação com progressão da doença em CPC. Mutações no *TERT* são encontradas em CPC com estágio avançado. A sobrevivência em 5, 10 e 20 anos de pacientes com diagnóstico de CP é de 96%, 93% e 90%. Os fatores independentes de pior prognóstico são: idade maior 40 anos, tamanho tumoral maior que 3 cm, ampla extensão para tecidos peritireoidianos e metástase à distância. Outros fatores de pior prognóstico são: sexo masculino, metástase linfonodal, excisão incompleta, tipo celular e padrão de crescimento (células colunares, células altas, *hobnail* e sólido)<sup>5</sup>.

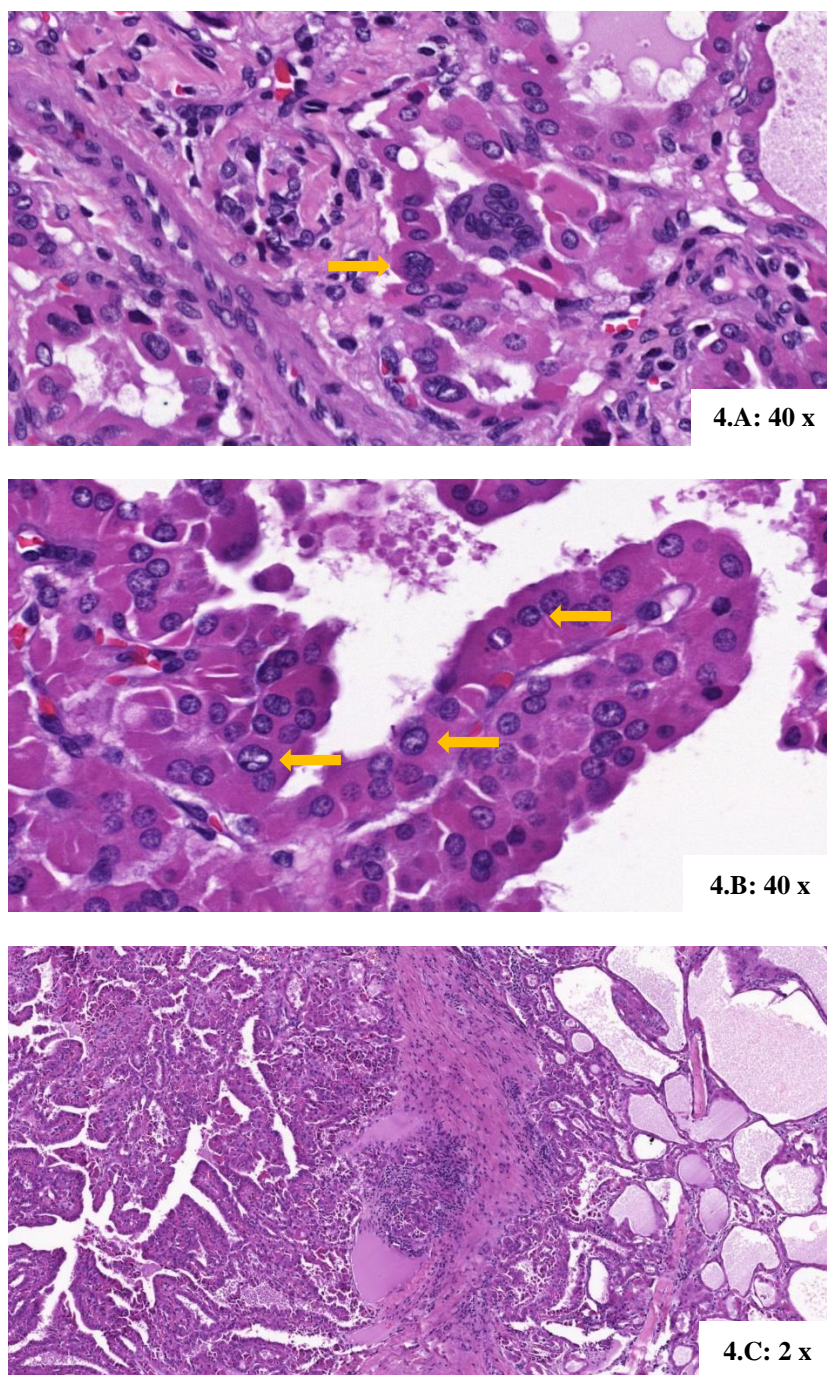


Figura 4 – Carcinoma papilífero clássico. A) Presença de célula gigante, clareamento da cromatina, irregularidade, sobreposição e *grooves* (setas) nucleares. B) Arquitetura papilífera. *Grooves* (setas) nucleares. C) Áreas de arranjos arquiteturais papilífero (à esquerda) e folicular (à direita).



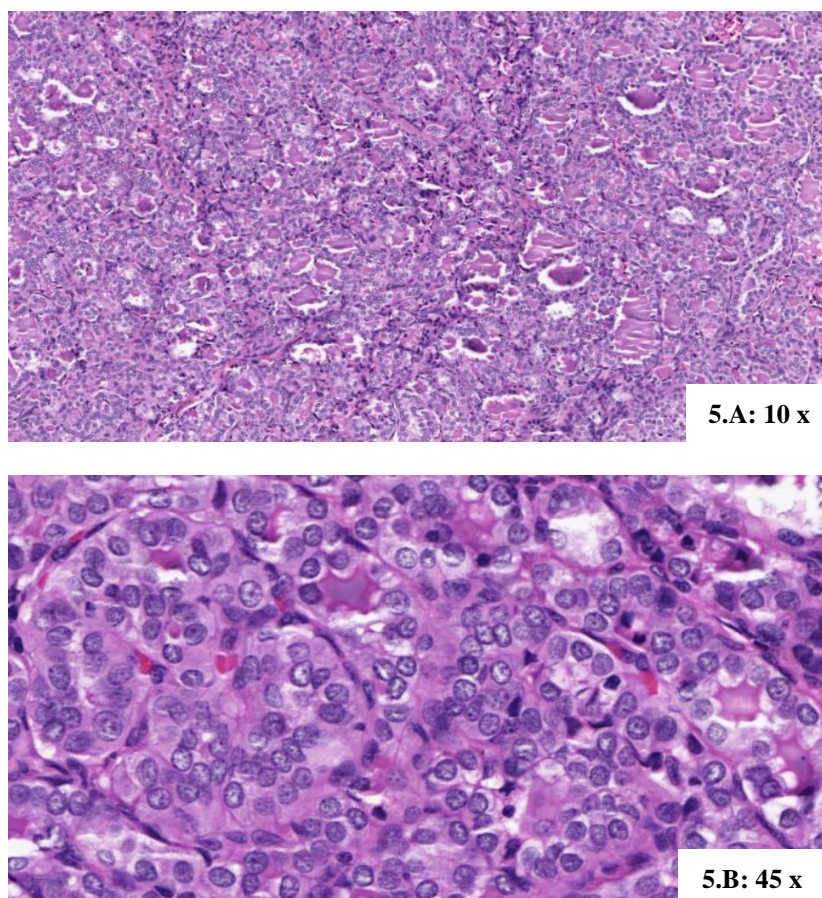


Figura 5 – Carcinoma papilífero variante folicular. A neoplasia tem arranjo folicular (A), porém as células tem as características nucleares de carcinoma papilífero (B): clareamento da cromatina, irregularidade, sobreposição e *grooves* nucleares.

#### **A.5) Neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características papilífero-símile**

A neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características papilífero-símile (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* - NIFTP) possui extremo baixo potencial maligno e foi recentemente incorporada à classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde. Os pacientes tipicamente apresentam nódulo indolor e sem alteração dos hormônios tireoidianos. As características ultrassonográficas são de um nódulo sólido, bem delimitado, homogêneo e hipoecoico<sup>5</sup>.

À macroscopia, apresenta cápsula fibrosa com espessura variável, ou ser simplesmente circunscrito e bem delimitado, pardo-esbranquiçado ou acastanhado

e com tamanho variável entre 2,0 e 4,0 cm. À microscopia, a lesão precisa ter cápsula completa ou clara demarcação em relação ao parênquima adjacente, sem invasões de cápsula ou vascular, padrão folicular (micro, normo e/ou macrofolicular) e com características nucleares de CP. O colóide está presente e pode ser abundante. Projeções papilífero-símiles e estruturas papilíferas abortivas podem estar presentes, porém papilas verdadeiras estão ausentes ou, se presentes, correspondendo a menos de 1% da celularidade neoplásica. Critérios de exclusão incluem: componente sólido, trabecular ou insular maior que 30%, alta atividade mitótica (maior que 3 mitoses em 10 campos de grande aumento) e necrose tumoral<sup>5</sup>.

NIFTP tem alta prevalência de mutação nos genes *RAS*. Outras alterações moleculares são fusões dos genes *PPARG* e *THADA*, além de mutações *BRAF K601E*<sup>5,6</sup>. O risco de eventos adversos após tratamento cirúrgico é muito baixo, sendo a loboistmectomia suficiente. A ressecção incompleta da lesão pode resultar em recorrência<sup>5</sup>.

#### **A.6) Carcinoma folicular**

O carcinoma folicular (CF) difere do AF pelo padrão de crescimento invasivo. Corresponde a 6 a 10% das neoplasias malignas da tireoide. Mais comum em mulheres (incidência de 1,19 casos por 100.000) do que em homens (0,55 casos por 100.000), com aumento da incidência a partir dos 70 anos (2,16 casos por 100.000), sendo raro em crianças. Dieta insuficiente em iodo e exposição a irradiação ionizante são fatores de riscos conhecidos. CF podem associar-se à síndrome de Carney e síndrome de Werner<sup>5</sup>.

À macroscopia, é usualmente encapsulado, arredondado a oval, acinzentado à acastanhado. Multifocalidade é incomum. À microscopia, o diagnóstico requer a presença de invasão capsular e/ou vascular (figuras 6A e 6B), na ausência das características nucleares do CP. As células tem arranjo folicular com micro, normo e/ou macrofóliculos (figuras 6C e 6D) ou arranjo sólido, trabecular e cribriforme. CF são subclassificados como: minimamente invasivo quando há somente invasão capsular; encapsulado angioinvasivo, sendo que a angioinvasão pode ser limitada

(quando restrita a três vasos ou menos) ou extensiva (infiltra quatro vasos ou mais); e extensamente invasivo quando há invasão pronunciada no tecido tireoidiano adjacente e tecidos extratireoidianos. Tumores com invasão vascular limitada a três vasos ou menos tem melhor prognóstico. CF metastatiza por via hematogênica e os sítios mais frequentes de metástase são pulmão e osso, além de cérebro e fígado. O prognóstico para CF sem invasão vascular é excelente<sup>5</sup>.

A avaliação imunoistoquímica mostra positividade para TTF1, tireoglobulina, galectina, HBME1, CITED1, citoqueratina 19 (CK19)<sup>5</sup>. Rearranjo de *PPAR-γ* são encontrados principalmente em pacientes mais jovens com CF. A fusão mais comum a partir desses rearranjos é *PAX8/PPAR-γ*. Mutações pontuais nos genes *RAS*, sendo as mais comuns as mutações ativadoras no códon 61 do *N* e *HRAS*<sup>5,6,7</sup>. Também são observadas mutações dos genes *PTEN*, *TERT*, *PIK3CA*, *TSHR* e *GNAS*<sup>5,6</sup>. *TERT* e *PIK3CA* tem associação com comportamento mais agressivo, enquanto *TSHR* e *GNAS* com comportamento menos agressivo<sup>6</sup>.

#### **A.7) Tumores de células de Hürthle (oncocíticas)**

São neoplasias usualmente encapsuladas compostas por células de Hürthle, também chamadas de células oncocíticas. O adenoma de células de Hürthle (ACH) é uma lesão benigna que não possui invasão da cápsula ou de vasos, enquanto o carcinoma de células de Hürthle (CCH) possui invasão da cápsula e/ou de vasos. CCH são mais comuns em homens mais velhos<sup>5</sup>.

À macroscopia, ACH tem cápsula mais fina (figura 7A) do que o CCH. Podem ocorrer alterações acessórias como calcificação, ossificação e áreas de infarto, principalmente em áreas de punção aspirativa prévia. À microscopia, a neoplasia tem arranjo folicular, trabecular ou sólido e células grandes com volumoso citoplasma eosinofílico e granular (figuras 7B e 7C), núcleo grande e central com nucléolo proeminente. CCH é subclassificado como pouco diferenciado quando maior que 4 cm, com foco de necrose tumoral, numerosas mitoses, incluindo figuras atípicas, e focos com células neoplásicas de tamanho pequeno. Os tumores de células de Hürthle (oncocíticas) mostram imunopositividade para tireoglobulina e TTF1<sup>5</sup>.

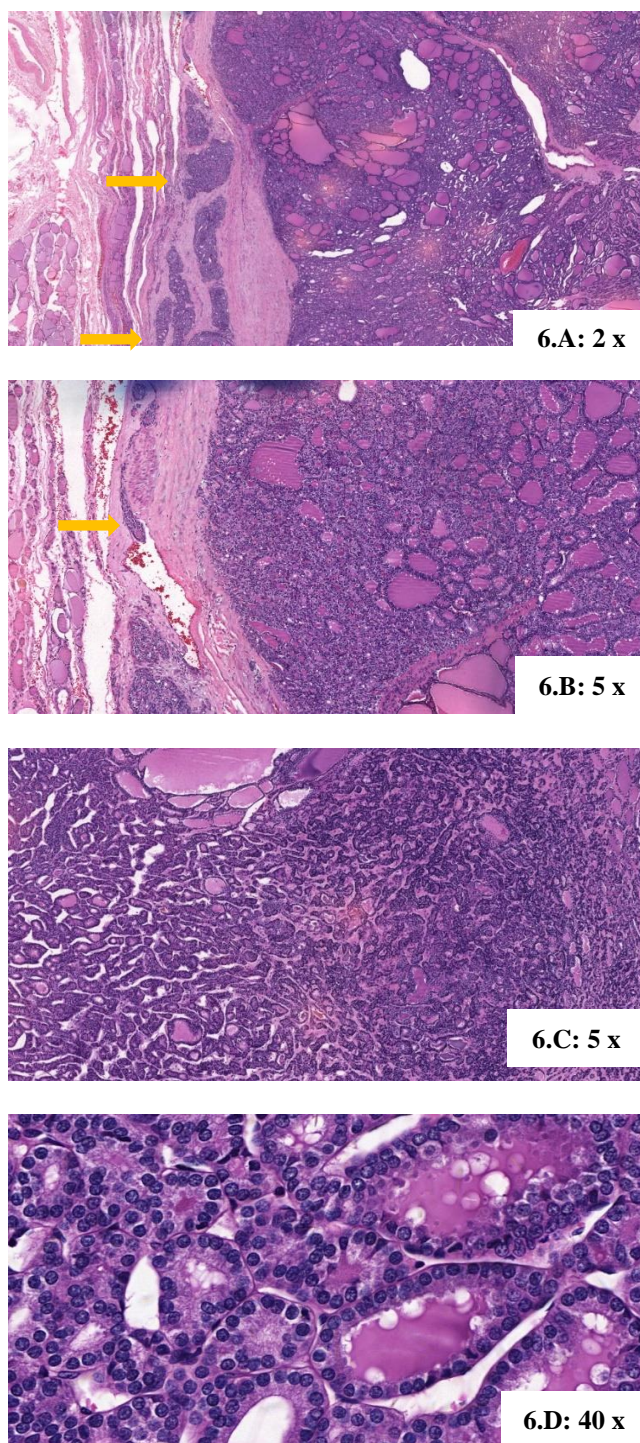


Figura 6 – Carcinoma folicular. A e B) Invasão capsular (seta) e vascular (cabeça de seta). C) Variação do arranjo dos folículos neoplásicos. D) Células neoplásicas com aspecto monótono, aumento nuclear e hiperchromasia.

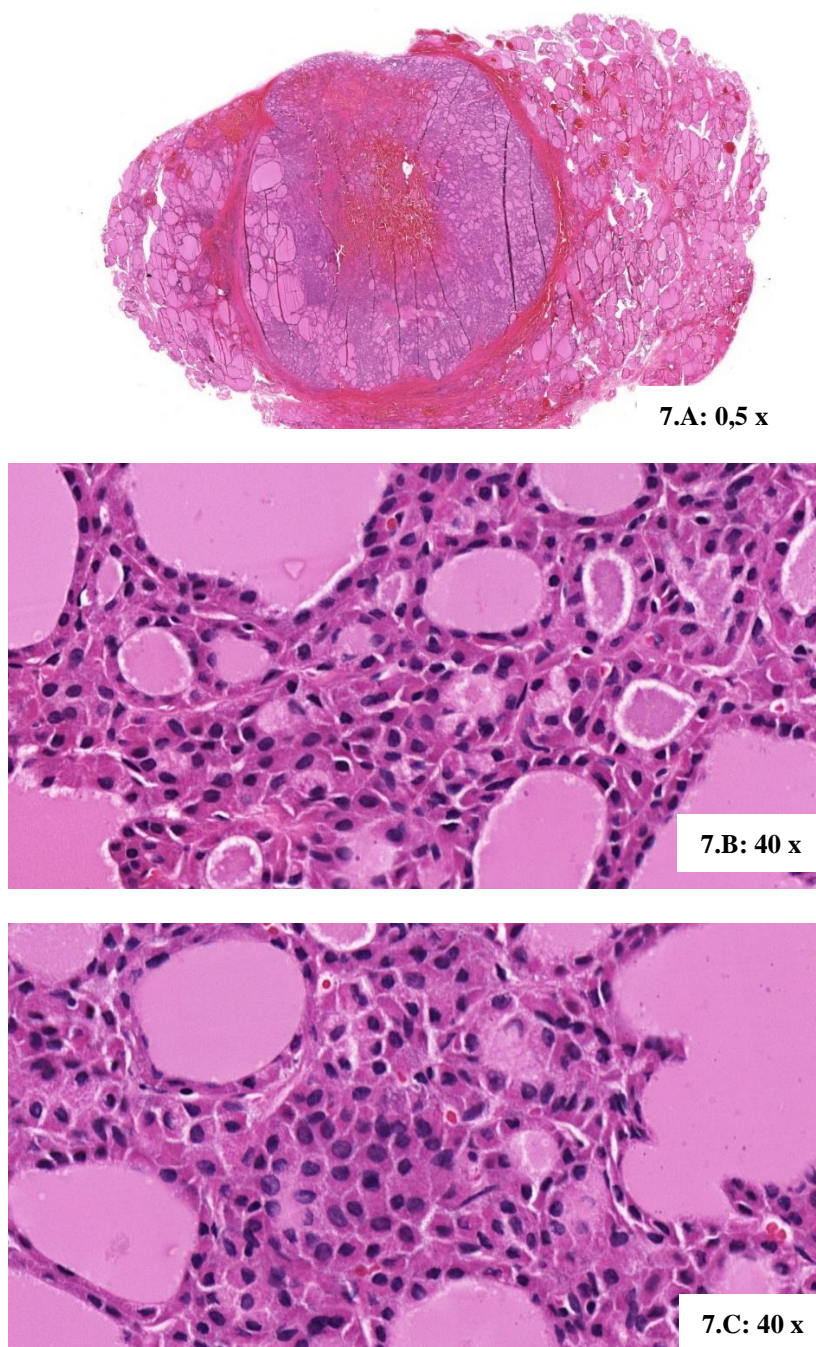


Figura 7 – Adenoma de células de Hürthle. A) Lesão encapsulada com degeneração hemorrágica central. B e C) Arranjo folicular. Células com núcleo arredondado a oval, citoplasma amplo, eosinofílico e granular.

O CCH pode disseminar via linfática e hematogênica, sendo linfonodos regionais, fígado, pulmão e osso os sítios de maior propensão. As alterações bioquímicas e metabólicas associadas ao fenótipo de lesões oncocíticas são

causadas por defeitos em genes que codificam subunidades dos cinco complexos multiméricos da membrana interna mitocondrial que constitui o sistema de fosforilação oxidativa. Há então prejuízo da produção de energia pela célula neoplásica e acúmulo compensatório de mitocôndrias. Mutações do gene *NDUFA13*, que codifica o complexo da subunidade I, é uma mutação específica de tumores com fenótipo oncogênico. Nota-se uma baixa prevalência de mutações nos genes *RAS* e de rearranjo de *PPAR-γ*. Mutações de *TP53* ocorrem entre 10-20% dos casos de CCH e podem associar-se a mutações de *PTEN*. Ganhos em cromossomos 5, 7, 12 e 17 são típicos e conhecidas as perdas em 2q, 9q e 22. Ganhos em 12q, 19q e 20p associam-se a recorrência tumoral. A sobrevida global para CCH minimamente invasivo é de 85% e 10% para CCH extensamente invasivo. Quanto mais vasos acometidos, pior será o prognóstico. Uma pequena proporção de CCH sofrerão transformação para carcinoma anaplásico<sup>5</sup>.

## **B) Punção aspirativa por agulha fina**

### **B.1) Aspectos históricos**

A primeira descrição do uso de aspiração por agulha teve objetivo terapêutico e foi relatado por um médico árabe chamado Albucasis (936-1013 DC) que punccionou nódulos tireoidianos e descreveu dois tipos de conteúdo, um lembrando cisto sebáceo e outro hemorrágico<sup>8</sup>. Já o primeiro relato do uso de citologia de material aspirado por agulha para obtenção de diagnóstico foi no século XIX, no hospital Bartholomew's, em Londres, para avaliação de uma massa no fígado por dois cirurgiões, Stanley e Earle. James Paget relatou, em 1853, o uso de biópsia aspirativa diagnóstica em tumores da mama. Menetrier foi o primeiro a utilizar material de aspiração para investigar câncer de pulmão, em 1886. Em 1904, Griegg e Gray, publicaram resultados de aspiração em linfonodo acometido por tripanossomíase. Em 1912, Hans Hirschfeld (1873-1944), um hematologista alemão, relatou o primeiro diagnóstico por aspiração de um linfoma cutâneo. Em 1916, Anastasios Aravandinos, professor da Universidade de Medicina Interna em Atenas, descreveu a punção esplênica como método diagnóstico seguro, além de descrever o diagnóstico de lesões hepáticas não neoplásicas e o diagnóstico e tratamento de abscessos

hepáticos. Em 1921, Guthrie descreveu o uso de agulha com 21 Gauge e coloração pela técnica de Romanowksy, para diagnóstico em material de aspiração de linfonodos com doenças como sífilis, tuberculose, linfoma, leucemia e metástase de carcinoma. O primeiro estudo grande foi descrito por Martin, Ellis e Steward, em 1930, com a publicação de resultados de 2.500 tumores biopsiados por agulha com 18 Gauge<sup>8,9</sup>. Um dos aspectos enfatizados, neste estudo, é a importância da cooperação entre clínico e patologista. Em 1931, Ernst Mannheim, uma patologista alemã, publicou a primeira descrição da técnica da biópsia aspirativa por agulha fina<sup>8</sup>. Na Europa, em 1950, Lopez Cardozo, na Holanda, e Soderström, na Suécia, introduziram a técnica aspirativa com agulha de 22 a 27 Gauge. Apesar das crescentes publicações, somente nos anos de 1980 a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) passou a ser amplamente usada e diferenciada efetivamente da técnica de biópsia. As razões para esta demora na adoção da técnica incluem falta de confiança na sensibilidade e especificidade do procedimento, receio de implantação do tumor no trajeto da agulha, apreensão de ações judiciais e relutância dos cirurgiões em abandonar o uso da técnica formal de biópsia histológica<sup>9</sup>.

## **B.2) Técnica**

Para realização da PAAF, a primeira etapa é avaliação da história clínica e exame físico, seguido por esclarecimento do paciente sobre vantagens, desvantagens, riscos e alternativas, e então, obtenção de consentimento livre e esclarecido. Posiciona-se o paciente em decúbito dorsal e com extensão cervical sobre um suporte. Deve-se identificar previamente as lâminas em sua extremidade fosca. Orienta-se o paciente que durante o procedimento este não poderá conversar, engolir, tossir ou realizar inspiração profunda. O desejo do paciente de interrupção do procedimento, quando este estiver sendo executado, deve-se ser expresso com sinais manuais. Inicia-se o procedimento com a localização do nódulo a ser puncionado, que pode ser manualmente, pelo segundo e terceiro dedos da mão não dominante ou com auxílio de US. Com a mão dominante segura-se o porta-seringa com agulha de 21 gauge ou de menor calibre. A agulha é introduzida com a seringa em sua posição neutra e segue em direção à área de interesse do nódulo. Ao alcançar

a área de interesse, puxa-se o êmbolo da seringa para permitir pressão negativa e sucção<sup>2,9</sup>.

Para auxiliar o desprendimento do material, a agulha é movida para a frente e para trás, rápido e repetidamente, em um movimento de serra ao longo da trajetória original da agulha, por um tempo de permanência não superior a 20 segundos. Libera-se a pressão da seringa e retira-se a agulha. Para confecção da lâmina, desacopla-se o porta-seringa da seringa que permanece unida à agulha. O material é empurrado e depositado em pequenas quantidades na extremidade das lâminas, logo abaixo dos locais de identificação. Com a mão não dominante segura-se esta primeira lâmina. Com a mão dominante, segura-se uma segunda lâmina em posição perpendicular ou longitudinal, para que se espalhe o material sobre a primeira lâmina. O objetivo é depositar uma fina camada do material aspirado sobre a lâmina e evitar artefatos de esmagamento. É importante descrever o aspecto do material aspirado<sup>2,9</sup>. Durante a realização da PAAF, deve-se de maneira objetiva, informar o paciente sobre as etapas que estiverem sendo executadas.

Papanicolaou é uma técnica de coloração para avaliação de detalhes nucleares que necessita fixação prévia do material em álcool 95%, sendo preparada com hematoxilina e duas contra-colorações, EA e Orange G. As técnicas de coloração de tipo Romanowsky, tais como Diff Quik, usada como método rápido para avaliação da adequabilidade de amostra, e May-Grünwald-Giemsa, Giemsa ou coloração de Wright, usadas na avaliação final do material, não precisam de fixação prévia da amostra e permitem melhor avaliação do contorno celular e conteúdo citoplasmático<sup>9</sup>.

### **C) Citologia aspirativa de nódulos tireoidianos**

A PAAF é uma ferramenta útil para avaliação de NT devido a sua confiabilidade, quando somada aos métodos ultrassonográficos, ao seu baixo risco de complicações e excelente custo-efetividade<sup>10</sup>. Além disso, por ser um procedimento seguro, pode ser realizada tanto em ambiente hospitalar como extra-hospitalar (ambulatório, laboratório ou clínica), fornece resultado rápido, reduz a ocupação de leitos, causa desconforto mínimo para o paciente e não requer



cicatrização de feridas. Dentre as suas desvantagens, requer prática e habilidade, experiência para sua interpretação e o material diagnóstico obtido pode ser limitado ou insatisfatório<sup>9</sup>.

A representatividade da amostra obtida por PAAF, especificamente no caso da tireoide, pode ser prejudicada por sangue ou por conteúdo cístico, que compromete a celularidade nos esfregaços. A utilização da técnica do *cell-block* é uma alternativa que permite maior concentração celular, avaliação arquitetural e realização de imunocitoquímica<sup>10</sup>. Em seu trabalho, Cristo et al. (2016)<sup>10</sup> mostrou que os resultados insatisfatórios de PAAF reduziram de 17,1% para 4,3% quando o *cell-block* é associado à interpretação dos esfregaços. O maior ganho da utilização desse recurso é quanto à representatividade, isto é, situações em que os esfregaços contêm coloide ou sangue e a celularidade está concentrada no emblocado<sup>10</sup>.

Anteriormente ao uso da PAAF, a taxa de malignidade (TX) dos NT ressecados cirurgicamente era de 14%, ou seja, as cirurgias ocorriam sem confirmação quanto a natureza do nódulo a ser abordado. Nesse contexto, muitos nódulos eram abordados, muitas vezes por tireoidectomia total (TT), e o resultado final era de benignidade, resultando em questionamentos quanto às condutas médicas entre paciente e equipe, e entre os próprios especialistas das equipes (endocrinologistas, cirurgiões, patologistas, oncologistas e radiologistas)<sup>11,12</sup>. Com a prática da PAAF, a TM nesses nódulos, confirmada pela cirurgia, ultrapassa 50%. Além disso, a terminologia inicialmente utilizada nos diagnósticos citopatológicos obtidos a partir das PAAFs de nódulos tireoidianos era variável o que permitia interpretações controversas entre clínicos, cirurgiões e patologistas<sup>9,12,13</sup>.

Em 2007, foram iniciadas as discussões a respeito de uma uniformização de critérios citopatológicos para os diagnósticos dos NT submetidos à PAAF, que culminaram com a publicação do Sistema Bethesda (SiBe), em 2010. Essa classificação padronizou a linguagem entre clínicos, radiologistas, cirurgiões e patologistas, permitindo maior facilidade no compartilhamento de dados, definições de diagnóstico, indicações de conduta e realização de pesquisas<sup>9,12,13,14,15,16</sup>.

Pelo SiBe, são definidas seis categorias:

I – Não Diagnóstico ou Insatisfatório;

II – Benigno;

III – Atipias de Significado Indeterminado (ASI) ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado (LFSI);

IV – Neoplasia Folicular (NF) ou Suspeita para Neoplasia Folicular (SNF);

V – Suspeito para Malignidade;

VI – Maligno.

Para cada categoria, tem-se uma estimativa de risco de malignidade e sugestão de condutas diante a esses diagnósticos citopatológicos<sup>15,16</sup>.

O cálculo da TM para NT é assunto sempre debatido, principalmente quanto a interpretação do denominador dessa fração. Se usarmos o modelo convencional em que o número de casos comprovadamente malignos é dividido pelo número total de casos submetidos à cirurgia, temos uma superestimação das taxas de malignidade, principalmente em relação às categorias I, II e III. Por outro lado, se usarmos como denominador o número total de casos puncionados, assumindo que casos não ressecados são benignos, certamente haverá uma subestimação. Espera-se que a TM real seja obtida com valores intermediários entre esses dois cálculos e requer alguma extrapolação, que é o proposto pelo SiBe e ilustrado na tabela 01<sup>15,16</sup>.

A segunda edição do SiBe foi precedida por discussões transdisciplinares em equipe de citopatologistas, patologistas e cirurgiões endocrinológicos que se reuniram para discutir critérios citomorfológicos, TM e inclusão de alterações associadas ao NIFTP. O resumo desse encontro foi apresentado em simpósio intitulado como *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Past, Present and Future*, no Congresso Internacional de Citologia, 2016, em Yokohama, Japão, e algumas conclusões gerais foram selecionadas<sup>17</sup>:

- Ficou consentido que não haveria necessidade de criação de uma categoria adicional para reportar entidades incomuns na tireoide que não possuem origem em células foliculares ou em células C. Sendo assim, entidades como

paragangliomas, tumor fibroso solitário, histiocitose de células de Langerhans, poderiam ser incluídas nos critérios do SiBe, desde que aplicável.

- Ajuste na TM relacionada à cada categoria, tendo como base grandes coortes e metanálises.
- A definição de NIFTP causa modificações na TM em várias categorias.
- Incorporação do SiBe para definição do manejo de nódulos tireoidianos pela Associação Americana de Tireoide (*American Thyroid Association - ATA*), tendo como base uma equipe multidisciplinar, correlação ultrassonográfica, molecular e estratificação de risco.
- Para categorias que possuem sinônimos, sugere-se escolher por uma nomenclatura e não subdividir as nomenclaturas de uma mesma categoria para se referir a condições diferentes, a não ser que seja acordado com a equipe de cuidados do paciente, sem que haja alterações de nomenclatura.
- Recomenda-se o uso periódico de controle de qualidade para limitar o uso excessivo de ASI/LFSI.

**Tabela 01 - Classificação do Sistema Bethesda para avaliação citopatológica de tireoide: risco de malignidade implicados e manejo clínico recomendado.**

<b>Categoria</b>	<b>Risco de Malignidade</b>	<b>Manejo Clínico*</b>
I-Não diagnóstico ou insatisfatório	5-10%	Repetir punção guiada por ultrassonografia
II-Benigno	0-3%	Seguimento clínico e ultrassonográfico
III-Atipias de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	10-30%	Repetir PAAF, realizar teste molecular ou lobectomia
IV-Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular	25-40%	Teste molecular ou lobectomia
V-Suspeito para malignidade	50-75%	Tireoidectomia próxima do total ou lobectomia
VI-Maligno	97-99%	Tireoidectomia próxima do total ou lobectomia

\* Considerar dados clínicos, ultrassonográficos e citológicos. PAAF: punção aspirativa por agulha fina.

## **D) Categoria III**

A categoria III (CIII) é aquela que proporciona maior discussão entre as diferentes especialidades. Está reservada para casos com atipias arquiteturais ou nucleares que não apresentam achados inequívocos de benignidade ou malignidade<sup>16</sup>. Os critérios para classificação na CIII são<sup>16</sup>:

- Atipia citológica focal: a maioria do material tem características benignas, porém raras células apresentam aumento, clareamento ou irregularidade nuclear (comum em tireoidite linfocítica crônica). Raras pseudoinclusões não acompanhadas de outras características de CP também podem ser classificadas como CIII.
- Atipia citológica leve, porém extensiva: aumento nuclear discreto com leve clareamento associado a irregularidade do contorno nuclear limitado. Pseudoinclusões são tipicamente ausentes.
- Células atípicas de revestimento de cisto: células atípicas (núcleos e citoplasmas alongado, *grooves*, nucléolo proeminente e/ou raras pseudoinclusões) em amostra predominantemente benigna.
- Células histiocitoides que remetem ao CP cístico. São células isoladas ou arranjas em agrupamentos ou microfolículos. Quando comparadas com histiócitos tem núcleos maiores, mais redondos, maior relação núcleo-citoplasma, citoplasma vítreo, sem microvacuolização citoplasmática ou hemossiderina.
- Atipia arquitetural representada por amostra pouco celular, com domínio de microfolículos, agrupamentos com arranjos tridimensionais e escasso coloide.
- Atipia arquitetural representada por amostra moderadamente celular com microfolículos proeminentes e atipia nuclear mínima, cuja proporção global de microfolículos é insuficiente para classificação como NF/SNF.
- Atipia citológica e arquitetural (mais comumente descrita em NIFTP).
- Amostra pouco celular, unicamente representada por células de Hürthle com escasso coloide.
- Amostra moderadamente celular com células de Hürthle arranjas em lençóis planos, sem atipias e com abundante coloide; múltiplos nódulos sugestivos de BMN; e associação de esparsos linfócitos sugerindo tireoidite linfocítica crônica/TH.

- Presença de calcificação psamomatosa na ausência de características nucleares de CP.
- Presença de células linfóides atípicas.

O SiBe<sup>15</sup>, em 2010, indicava inicialmente que somente 3-6% das PAAF's de tireoide deveriam ser classificadas como categoria III. Porém, diante das dificuldades dos diferentes laboratórios pelo mundo, o SiBe admitiu que 10% seria um limite mais realista<sup>12,13,15,16,18</sup>.

Em 2010, a TM estimada para CIII pelo SiBe era de 5 a 15%. Contudo, as variações interinstitucionais e, nos últimos anos, estudos de diferentes centros diagnósticos publicados (tabela 02), mostraram TM para CIII mais altas do que inicialmente previsto, alcançando 36%. Se considerar que a nova entidade NIFTP não se enquadra dentro das neoplasias malignas da tireoide e que corresponde a uma substancial proporção de casos escondidos na CIII, a TM cairá de 10-30% para 6-18%<sup>16</sup>.

Como a CIII abriga muitos cenários clínico-patológicos, o SiBe orienta que o laboratório escolha se usará o termo ASI ou LFSI. Deve-se considerar que o termo ASI é mais abrangente pois engloba lesões que não possuem origem folicular (paratireoidiana, parafolicular, linfóide). Além disso, sugere-se, se possível, subclassificar os aspirados. Duas formas de subclassificação são propostas pelo SiBe, uma sugerindo o diagnóstico mais provável (por ex. “excluir CP) e outra, preferida pelo SiBe, é a subclassificação com uso de linguagem menos provocativa (por ex. “atipia citológica”, ao invés de “excluir CP”). O uso dessas subclassificações tem o objetivo de melhorar a comunicação com outros patologistas e clínicos e como forma de disponibilizar informações no caso de definição de novas entidades, como foi NIFTP. Além disso, a linguagem descritiva também pode influenciar o manejo clínico dos pacientes, visto que a repetição de punção pode ser indicada em amostra escassa ou pouco preservada, enquanto teste molecular pode ser uma opção em amostra mais celular e bem preservada com atipias citológicas leves, porém extensas<sup>16,18</sup>.

**Tabela 02 - Variação de taxa de malignidade para nódulos tireoidianos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda.**

<b>Autor</b>	<b>Local</b>	<b>Ano</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Taxa de malignidade (%)</b>
Renshaw AA <sup>19</sup>	Baptist Hospital, Miami	2011	192	25
Song JY <sup>20</sup>	Inha University Hospital, Incheon	2012	77	15,6
Chen JC et al <sup>21</sup>	MetroHealthMedical Center, Cleveland	2012	56	19
Nagarkatti SS et al <sup>22</sup>	Massachusetts General Hospital, Boston	2013	125	15,7
Orlén O et al <sup>23</sup>	Endocrine Surgery Unit, Sydney	2014	141	13
Ho AS et al <sup>24</sup>	Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, New York	2014	541	26.6–37.8
Iskandar ME <sup>25</sup>	Beth Israel Medical Center, New York	2014	225	13
Rosario PW <sup>26</sup>	Santa Casa, Belo Horizonte	2014	150	22,6
Naz S et al <sup>11</sup>	Liaquat National Hospital, Karachi	2014	67	33,4
Topaloglu O et al <sup>27</sup>	Ankara, Turquia	2016	449	23,4
Kim SJ et al <sup>28</sup>	Asan Medical Center, Seoul	2016	94	36,2

A TM varia de acordo com a natureza da atipia<sup>18</sup>. Há muitos estudos visando a estratificação de risco e delineamento de condutas clínico cirúrgicas com ênfase nos aspectos citomorfológicos da CIII. Renshaw (2011)<sup>19</sup>, reuniu 192 casos de NT com diagnóstico de ASI, com ressecção cirúrgica e lâminas histológicas para revisão e seguimento clínico. Os casos foram subclassificados nos seguintes grupos: padrão microfolicular proeminente com atipia citológica (4 casos); atípico e CP não pode ser descartado (75 casos); atípico e neoplasia de células de Hürthle não pode ser descartada (47 casos); padrão atrófico celular (32 casos); padrão atrófico escasso (24 casos) e atipia celular isolada (10 casos). Foi observado que a atipia citológica isolada e os padrões atróficos celular e escasso (21% e 34%), tiveram risco de malignidade significativos de 50%, 21% e 34%, respectivamente, incluindo casos sem atipia dentre aqueles com padrão atrófico<sup>19</sup>. Outro estudo realizado por Kim et al (2016)<sup>28</sup>, subclassificou 94 casos de NT diagnosticados como CIII em quatro grupos: ASI-N (atipia nuclear – 38 casos), ASI-A (atipia arquitetural – 35 casos), ASI-O (predominantemente oncocítico – 16 casos) e ASI-N/A (atipia nuclear e arquitetural – 5 casos). AIS-N representou os casos com características focais sugestivas de CP em amostras com aspectos predominantemente benignos ou císticos. ASI-A foi definido como predomínio de microfolículos em um aspirado pouco celular com coloide escasso. ASI-O refere-se aos nódulos com predomínio

de células de Hürthle em um aspirado pouco celular, coloide escasso e contexto de tireoidite linfocítica e BMN. Por fim, ASI-N/A definiu casos com características nucleares e arquiteturais alteradas simultaneamente. Demonstrou-se maior risco de malignidade no grupo de ASI-N, justificando a ressecção cirúrgica precoce, nesses casos<sup>28</sup>.

Allen Ho et al. (2014)<sup>24</sup> realizaram um estudo com 541 pacientes com NT que receberam diagnóstico de CIII pelo SiBe e mantiveram tratamento e seguimento no Memorial Sloan–Kettering Cancer Center entre 2008 e 2011. Entre os pacientes selecionados, 64,7% (350) foram encaminhados para ressecção cirúrgica imediata, 17,7% (96) foram submetidos a nova PAAF e 17,6% (95) foram acompanhados clinicamente, sem intervenções. A TM encontrada foi de 38,6% (135/350) no grupo operado imediatamente e 37,8% (144/381) incluindo 31 nódulos submetidos primeiramente a repetição de PAAF e finalmente ressecados. A TM final foi de 26,6% (144/541). Observa-se que as TMs de pacientes submetidos a cirurgia após uma ou duas PAAFs é similar, o que reforça a importância de estudos que investiguem outros fatores que possam colaborar para estimativas de risco mais precisas, como biologia molecular e critérios radiológicos<sup>24</sup>.

Por outro lado, autores como Iskandar et al (2014)<sup>25</sup> referem que esses altos índices publicados poderiam estar superestimados em virtude de serem realizados em instituições voltadas ao atendimento de alta complexidade. Os mesmos autores ainda ressaltam que os critérios radiológicos utilizados para seleção de pacientes para os procedimentos cirúrgicos também variam conforme os cenários de estudo. Outros aspectos que podem influenciar nessas taxas elevadas são a inclusão de casos de carcinomas incidentais, ou seja, nódulos diagnosticados na peça cirúrgica, mas que não foram previamente puncionados, e *vieses* de publicação, uma vez que as revistas tendem a publicar coortes com TM maiores. Outro fator associado é a variabilidade diagnóstica interobservador, fato parcialmente corrigido com a implantação do SiBe, mas que ainda persiste principalmente na interpretação da CIII<sup>25</sup>.

Estudo feito por Rosário et al (2014)<sup>26</sup> incluiu casos de NT CIII com

repetição de PAAF após três meses, conforme o SiBe preconiza, com ou sem sinais de malignidade ao exame ultrassonográfico, e que posteriormente foram submetidos a ressecção cirúrgica. A TM desses nódulos previamente diagnosticados como CIII foi de 22,6% nos casos em que o exame radiológico não apontava sinais de malignidade e 28,7% em nódulos com características suspeitas na avaliação por imagem. Esse estudo enfatiza que a associação dos achados citológicos com padrões ultrassonográficos amplia as TM dessa classificação e podem ser utilizados na prática clínica para estabelecimento de condutas, conforme a instituição<sup>26</sup>.

Em estudo feito por Higuchi et al (2018)<sup>29</sup> foram avaliadas 10.399 amostras referentes a 7.341 pacientes classificados como: 12,37% categoria I (CI), 66,44% categoria II (CII), 4,04% categoria III (CIII), 3,17% categoria IV (CIV), 1,65% categoria V (CV) e 12,29% categoria VI (CVI). Cinquenta e seis nódulos considerados CIII, 16 dos CV e 8 dos CVI, pelos critérios do SiBe 2007, foram reclassificados como CIV pelo SiBe 2017, todos apresentando padrão microfolicular predominante e presença de atipia leve a moderada associada ao CP. Desses 56 casos inicialmente classificados como CIII e reclassificados como categoria IV, 15 foram submetidos à repetição de PAAF, o que resultou em 6 classificados como CII (40%), 6 continuaram como CIII (40%) e 3 como CVI (20%). Dessa forma, 60% puderam ser classificados como benigno ou maligno, após repetição da punção, o que reduz a morbidade relacionada à cirurgia para os casos benignos. Trinta e sete foram submetidos à ressecção cirúrgica com diagnóstico histológico de: CPC (2), NIFTP (4), CF (3), carcinoma pouco diferenciado (1), tumor folicular de potencial maligno incerto (4), tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto (5), BN/BMN (9) e AF (9)<sup>29</sup>. Ressalta-se também que o acompanhamento clínico é aceito como conduta pela ATA e SiBe para casos de microcarcinoma papilífero de baixo risco e categoria IV sem evidências citológicas, moleculares ou radiológicas de doença agressiva<sup>1,16,29</sup>.

### **E) Manejo de nódulos tireoidianos**

Após estabelecimento dos critérios citopatológicos pelo SiBe, a ATA revisou orientações no manejo de NT, incluindo testes moleculares e reclassificação



do CP da tireoide, variante folicular encapsulado não invasivo, como NIFTP<sup>1</sup>.

A US aparece como método diagnóstico largamente disponível e de baixo custo para caracterizar os NT, auxiliar na estimativa de risco de malignidade, indicar os pacientes que devem ser puncionados, reduzir as taxas de material não diagnóstico e falso-negativo e colaborar na decisão cirúrgica nos casos categorizados como CIII<sup>1,27</sup>. Dessa maneira, a orientação da ATA<sup>1</sup> é que todo paciente com nódulo suspeito, BN ou nódulo incidental encontrado em outros exames de imagem, deva ser submetido ao exame ultrassonográfico da tireoide e pescoço com os seguintes objetivos: descrição e verificação se de fato é um nódulo verdadeiro; estabelecimento de tamanho; definição do padrão ultrassonográfico; associação com linfadenopatias; definição da presença ou não de componente cístico e indicação de seu percentual; e especificação de topografia dentro da tireoide<sup>1</sup>.

São considerados suspeitos os nódulos sólidos hipoecóicos, nódulos parcialmente císticos com componente sólido hipoecóico que exibem uma ou mais das características: margens irregulares, microcalcificações, elevada razão entre as dimensões anteroposterior e transversal, calcificação em aro periférico e evidência de extensão extra-tireoidiana (EET). Somente 15-20% dos cânceres de tireoide são iso/hiperecócicos, e dentre eles a maioria são CPvF ou CF<sup>1</sup>.

Dentre esses achados, Topaloglu et al (2016)<sup>27</sup>, descrevem que o achado da razão anteroposterior/transversal maior que 0,81 associado a presença de microcalcificações apresentam especificidade de 91,1% para malignidade<sup>27</sup>.

As características ultrassonográficas e TM estimada pela ATA estão descritas na tabela 03<sup>1</sup>.

Além do proposto pela ATA, existem outros sistemas para padronização da avaliação ultrassonográfica para os NT. TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting And Data System*) é uma classificação proposta em 2009 por Hovarth et al<sup>30</sup>. O objetivo é padronização de conduta clínica (indicação de punção aspirativa ou acompanhamento ultrassonográfico) de NT, com base no risco de malignidade

associado aos seguintes achados ultrassonográficos: componente sólido, cístico ou misto, ecogenicidade, margens (bem delimitado, microlobulado, irregular), evidências de calcificações (microcalcificação, macrocalcificação) e formato do nódulo (mais largo que alto, mais alto que largo)<sup>31,32,33</sup>.

**Tabela 03 - Guia para abordagem inicial de nódulos tireoidianos<sup>1</sup> - Padrão ultrassonográfico, risco estimado de malignidade e indicação de punção aspirativa por agulha fina pela ATA (*American Thyroid Association*).**

<b>Padrão ultrassonográfico</b>	<b>Características ultrassonográficas</b>	<b>Risco de malignidade estimado (%)</b>	<b>Recomendação e Cutoff do tamanho nódulo (maior dimensão)</b>
<b>Alta suspeição</b>	Nódulo sólido e hipoecoico ou nódulo parcialmente cístico com componente sólido hipoecoico com pelo menos uma das características: margem irregular (infiltrativa, microlobulada ou espiculada), microcalcificações, formato mais alto do que largo, rima de calcificação periférica com pequeno componente de parte moles extrusivo, evidências de ETE.	>70-90	Recomenda-se PAAF se $\geq$ 1,0 cm
<b>Suspeição intermediária</b>	Nódulo sólido hipoecoico com margens suaves sem microcalcificações, ou ETE, ou formato mais alto do que largo	10-20	Recomendado PAAF se $\geq$ 1,0 cm
<b>Baixa suspeição</b>	Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico, ou nódulo parcialmente cístico com área sólida excêntrica, sem microcalcificações, ou margem irregular, ou ETE, ou formato mais alto do que largo	5-10	Recomendado PAAF se $\geq$ 1,5 cm
<b>Muito baixa suspeição</b>	Nódulo esponjiforme ou parcialmente cístico sem qualquer característica ultrassonográfica descrita nos padrões de suspeita alta, intermediária ou baixa	<3	Considerar PAAF se $\geq$ 2,0 cm Observação sem PAAF é uma opção
<b>Benigno</b>	Nódulo puramente cístico (sem componente sólido)	<1%	Não se recomenda PAAF

PAAF: punção aspirativa por agulha fina; ETE: extravasamento extratireoidiano

Tem-se seis categorias para o TIRADS:

Categoria 1– exame normal;

Categoria 2– achado benigno;

Categoria 3– achado provavelmente benigno;

Categoria 4– suspeito para malignidade (4A– suspeita baixa, 4B– suspeita intermediária, 4C– suspeita alta);

Categoria 5– sugestivo de malignidade;

Categoria 6– malignidade confirmada.

Estudos comparativos, mostram que o modelo da ATA apresenta maior sensibilidade na identificação de nódulos malignos, enquanto o modelo ACR-TIRADS apresenta maior especificidade. Contudo, ambos modelos, ACR-TIRADS e ATA, fornecem uma estratificação de risco de malignidade efetiva para NT<sup>33,35,36</sup>.

Em 2017, o Colégio Americano de Radiologia propôs uma padronização por sistema de escores chamado *American College of Radiology-Thyroid Imaging Reporting And Data System* (ACR-TIRADS), através de somatória de pontos atribuídos aos seguintes achados ultrassonográficos<sup>34</sup>:

- Recebe 0 ponto se for cístico ou esponjiforme, anecoico, mais largo que alto, borda suave, nenhum foco ecogênico, artefato de “cauda larga de cometa”.
- Recebe 1 ponto para cada característica: sólido-cístico, hiper/isoecoico, macrocalcificações.
- Recebe 2 pontos para cada característica: predominantemente sólido, hipoecoico, contorno lobulado ou irregular, calcificação periférica.

Recebe 3 pontos para cada característica: muito hipoecoico, mais alto que largo, extensão extratireoidiana.

A associação do escore ao tamanho dos nódulos permite as seguintes recomendações de condutas referidas na tabela 04.

Nódulos benignos podem ser acompanhados e a opção por ressecção cirúrgica reservada para nódulos em crescimento, pacientes sintomáticos ou outras indicações clínicas<sup>1</sup>. Alguns estudos tentam correlacionar a TM da peça cirúrgica com o tamanho dos NT e também com casos falsos negativos, ou seja, a malignidade na peça cirúrgica de nódulos grandes com diagnóstico citológico benigno. A ATA sugere que o manejo de nódulos grandes não seja decidido apenas com base no

tamanho dos nódulos. Na decisão de ressecar um nódulo de 3 cm ou mais, deve-se considerar dados clínicos. As taxas de falso negativo são baixas, variáveis e instituição-dependentes<sup>37</sup>.

**Tabela 04 - ACR TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology)<sup>34</sup>**

Escore	Pontuação	Classificação	Recomendação
TR1	1	Benigno	Não requer PAAF
TR2	2	Não suspeito	Não requer PAAF
TR3	3	Mínimamente suspeito	Se $\geq 1,5$ cm recomenda-se acompanhamento clínico/ultrassonográfico (1,3 e 5 anos); Se $\geq 2,5$ cm recomenda-se PAAF
TR4	4 a 6	Moderadamente suspeito	Se $\geq 1,0$ cm recomenda-se acompanhamento clínico/ultrassonográfico (1,2, 3 e 5 anos); Se $\geq 1,5$ cm recomenda-se PAAF
TR5	$\geq 7$	Altamente suspeito	Se $\geq 0,5$ cm recomenda-se acompanhamento clínico/ultrassonográfico (anual até complementar 5 anos); Se $\geq 1,0$ cm recomenda-se PAAF.

TR: TIRADS, PAAF: punção aspirativa por agulha fina.

Segundo a ATA<sup>1</sup>, para casos com citologia indeterminada (CIII e CIV), os testes moleculares podem ter finalidade diagnóstica, prognóstica ou preditiva. Os estudos para avaliar genes envolvidos nos NT malignos, tem mostrado variabilidade de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP), de maneira que nenhum teste molecular isoladamente mostrou-se suficientemente adequado para incluir ou excluir malignidade em casos de citologia indeterminada<sup>1</sup>. De maneira que a decisão cirúrgica deve considerar, além da avaliação molecular, dados clínicos e ultrassonográficos, como tamanho e evolução do nódulo, presença de multinodularidade, presença de sintomas e desejo do paciente<sup>38,39</sup>. Diversos testes moleculares estão disponíveis e descritos a seguir.

*Afirma GEC* é um painel desenvolvido com 142 genes para classificar nódulos com citologia atípica em benigno e suspeito<sup>38,39</sup>. Foi observado que nódulos CIII com atipia arquitetural demonstram uma incidência maior de resultados benignos quando avaliados pelo *Afirma GEC* do que nódulos com atipia citológica.

Além disso, nódulos com atipia citológica e teste *Afirma GEC* considerado suspeito, submetidos à ressecção cirúrgica, tem taxa de malignidade maior do que nódulos com atipia arquitetural. A elevada sensibilidade e VPN do teste permite decisão de acompanhamento clínico para nódulos com resultado negativo/benigno. Entretanto diante a baixa sensibilidade e VPP, os nódulos considerados positivo/suspeito necessita correlação clínica, ultrassonográfica e citológica para decisão cirúrgica. Um aspecto importante é o impacto negligenciável do teste para identificar lesões malignas nos nódulos com células de Hürthle, devido a muito baixa especificidade (12%) nesses casos<sup>40</sup>.

*Afirma GSC* inclui estudo de 10.196 genes e 7 componentes adicionais para identificação de lesões de paratireoide, MTC, mutações *BRAF V600 E*, fusões *RET/PTC1* ou *RET/PTC3* e lesões de células de Hürthle. Apresenta sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 91%, 68%, 96% e 47%, respectivamente. Dentro do painel de avaliação de neoplasias de células de Hürthle tem-se sensibilidade e especificidade de 88,9% e 58,8%. A capacidade do teste em identificar NIFTP é desconhecida<sup>40</sup>.

*ThyGenX Thyroid Oncogene Panel* avalia alterações genéticas em 7 genes (*BRAF V600 E*, *NRAS* códon 61, *HRAS* códon 6, *KRAS* mutações pontuais nos códon 12/13, *RET/PTC1*, *RET/PTC3* e rearranjos de *PAX8/PPAR*). Apesar da elevada especificidade (98%), a baixa sensibilidade (61%) do teste diminuiu sua importância para decisão cirúrgica<sup>40</sup>.

*ThyGenX/ThyraMIR* combina sequenciamento de mutações em 5 genes, fusão em outros 3 genes com análise de expressão de 10 microRNAs. Os resultados são classificados como perfil de microRNA de baixo risco e alto risco. A sensibilidade, especificidade, VPN e VPP são de 89%, 85%, 94% e 74%, respectivamente. Sendo assim, um nódulo negativo para *ThyGenX* e de baixo risco para *ThyraMIR* tem risco de malignidade baixo, de 6%<sup>40</sup>.

O *ThyroSeq Test* é um painel capaz de identificar 284 mutações em um *hotspot* em 12 genes. O *ThyroSeq v2* é uma ampliação que adiciona mutação no gene *TERT*, 38 tipos de fusão no gene *RET* e análise de expressão de 8 genes para

confirmar adequabilidade da amostra para células foliculares e identificar lesões não tireoidianas como por exemplo paratireoide. O maior estudo de pós-validação do *ThyroSeq v2* incluiu avaliação de 102 nódulos com citologia indeterminada (CIII e CIV), ressecados, obteve sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 70%, 77%, 91% e 42%<sup>40</sup>.

*ThyroSeq v3 Genomic Classifier* avalia mutações pontuais, fusões de genes, alterações do número de cópias e expressão anormal em 112 genes relacionados ao câncer de tireoide. Cada alteração encontrada recebe um escore de 0 a 2 e a soma dos escores classificará o nódulo como negativo (0 a 1) ou positivo (maior ou igual a 2). A sensibilidade, especificidade, VPN e VPP foram respectivamente de 94%, 82% 97% e 66%<sup>40</sup>.

Dessa maneira, o diálogo entre o médico assistente e o patologista é necessário para interpretação adequada do resultado do teste. Além disso, recomenda-se não realização de teste molecular em nódulos com alta probabilidade de malignidade pré-teste<sup>40</sup>.

Apesar das recomendações ATA, em 2015, para realizar tratamento cirúrgico menos agressivo nos casos malignos com baixo risco e menor 4 cm, tem-se observado aumento da realização TT. Algumas justificativas são aventadas para essa prática como: presença de nódulos bilaterais, diagnóstico de hipotireoidismo, dificuldade do paciente em manter a vigilância no lobo remanescente, ou ainda, por motivos de treinamento acadêmico. A lobectomia tireoidiana (LT) tem se mostrado efetiva para CP de baixo risco, enquanto a TT tem demonstrado maior risco para hipoparatireoidismo, paralisia de cordas vocais, complicações respiratórias, hematoma e traqueostomia. LT tem se mostrado também com melhor custo-efetividade em três anos para tumores sem EET, sem metástase nodal e com 1 a 4 cm<sup>41</sup>.

Diante desse contexto, a literatura mostra que as TM das categorias indeterminadas (III, IV e V), apresentaram grande variabilidade, porém, de maneira geral, foram concordantes com o SiBe, exceto a CIII que apresentou taxas significativamente mais altas em vários estudos (tabela 02)<sup>1</sup>. Assim, o risco de

malignidade em cada uma das seis categorias diagnósticas idealmente deve ser definido de forma independente em cada instituição, considerando as proporções diagnósticas, correlação dos aspectos clínicos e radiológicos e realidade geográfica da região. A orientação aos médicos sobre estimativas de risco de malignidade auxilia na definição da conduta clínico-cirúrgica e indicação de testes moleculares apropriados para pacientes sem definição pela técnica citológica<sup>1,42</sup>.

### **Justificativa**

O presente estudo propõe um trabalho institucional para conhecimento da TM dos NT puncionados e classificados citologicamente como CIII pelo SiBe dos pacientes atendidos pelo Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina de Botucatu. Por meio do estudo será possível avaliar os critérios citopatológicos das PAAFs mais associados à presença de malignidade confirmada por avaliação anatomopatológica das peças cirúrgicas, bem como correlação com aspectos clínicos e radiológicos. Assim, conforme preconizado pela literatura e pelo SiBe, será possível conhecer o perfil institucional para o aprimoramento da abordagem diagnóstica e do manejo clínico dos pacientes atendidos nesta instituição, além de fomentar a discussão desses aspectos ainda controversos na literatura.



## **Objetivos**

### **1.1) Objetivo geral:**

O objetivo geral deste estudo foi:

- Determinar o risco de malignidade dos NT classificados como CIII do SiBe em PAAF de um serviço de anatomia patológica.

### **1.2) Objetivos específicos:**

Este estudo objetivou especificamente:

- Avaliar os critérios citopatológicos utilizados na interpretação da PAAF para o diagnóstico de NT CIII do SiBe.

- Revisar as características ultrassonográficas dos NT puncionados e revisar características informadas em prontuários médicos desses pacientes definidos como CIII do SiBe no laudo citopatológico.

- Caracterizar o seguimento clínico dos pacientes com PAAF de NT CIII de SiBe, verificando se foram submetidos a novas punções e/ou cirurgias.

- Revisar os laudos anatomopatológicos dos pacientes com NT CIII do SiBe submetidos à cirurgia, correlacionando os achados morfológicos com os aspectos citopatológicos, clínicos e ultrassonográficos.

- Fornecer um panorama das condutas clínico-cirúrgicas da presente instituição diante dos diagnósticos citopatológicos de CIII do SiBe, aprimorando a abordagem médica interdisciplinar desses pacientes.

- Construir um algoritmo de decisão frente aos achados citológicos dos pacientes com NT CIII, proporcionando subclassificações dessa categoria, com prováveis impressões de conduta distintas.

### **Referências bibliográficas**

1. 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):1-133.
2. Cibas ES, Cibas BSD. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 221-32, 267-97.
3. Rosai J, Ackerman LV. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
4. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):357-73.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: WHO; 2017.
6. Turk AT, Wenig BM. Thyroid tumors with follicular architecture. *Ann Diagn Pathol*. 2019;38:51-8.
7. Cabanillas ME, Dadu R, Hu MI, Lu C, Gunn GB, Grubbs EG, et al. Thyroid gland malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(6):1123-43.
8. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(2):191-7.
9. Kocjan G. *Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles dilemmas*. Berlin: Springer; 2006. p. 7-33.
10. Cristo AP, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(4):367-73.
11. Naz S, Hashmi AA, Khurshid A, Faridi N, Edhi MM, Kamal A, et al.

Diagnostic accuracy of Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional perspective. *Int Arch Med.* 2014;7:46.

12. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg.* 2003;186(6):702-9; discussion 709-10.

13. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):658-65.

14. Cibas, ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65.

15. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.

16. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. 2nd ed. Cham: Springer; 2017.

17. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol.* 2016;60(5):399-405.

18. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.

19. Renshaw AA. Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(5):322-7.

20. Song JY, Chu YC, Kim L, Park IS, Han JY, Kim JM. Reclassifying formerly indeterminate thyroid FNAs using the Bethesda system reduces the

number of inconclusive cases. *Acta Cytol.* 2012;56(2):122-9.

21. Chen JC, Pace SC, Chen BA, Khiyami A, McHenry CR. Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Surgery.* 2012;152(6):1037-44.

22. Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia DM, Barbesino G, Ross DS, et al. Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):60-5.

23. Orlén O, Popadich A, Kruijff S, Gill AJ, Sarkis LM, Delbridge L, et al. Bethesda III thyroid nodules: the role of ultrasound in clinical decision making. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3528-33.

24. Ho AS, Sarti EE, Kunal SJ, Hangjun W, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014;24(5):832-9.

25. Iskandar ME, Bonomo G, Avandhani 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. *J Surg.* 2014;157(3):510-7.

26. Rosario P. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid.* 2014;24(7):1115-20.

27. Topaloglu O, Baser H, Cuhaci FN, Sungu N, YAlcin A, Ersoy R, et al. Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto's thyroiditis in histopathology in patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine.* 2016;54(1):156-68.

28. Kim SJ, Roh J, Baek J, Hong SJ, Shong YK, Kim WB, et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)

category in the Bethesda system for thyroid cytopathology. *Cytopathology*. 2016;28(1):65-73.

29. Higuchi M, Hirokawa M, Kanematsu R, Tanaka A, Suzuki A, Yamao N, et al. Impact of the modification of the diagnostic criteria in the 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a report of a single institution in Japan. *Endocr J*. 2018;65(12):1193-8.

30. 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(5):1748-51.

31. 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(7-8):701-13.

32. 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(3):892-9.

33. Ha SM, Baek JH, Choi YJ, Chung SR, Sung TY, Kim TY, et al. Malignancy risk of initially benign thyroid nodules: validation with various Thyroid Imaging Reporting and Data System guidelines. *Eur Radiol*. 2019;29(1):133-40.

34. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.

35. Wu XL, Du JR, Wang H, Jin CX, Sui GQ, Yang DY, et al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. *Endocrine*. 2019;65(1):121-31.

36. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019;64(1):90-6.

37. Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Large cytologically benign thyroid nodules do not have high rates of malignancy or false-negative rates and clinical observation should be considered: a meta-analysis. *Thyroid*. 2018. doi: 10.1089/thy.2018.0221.

38. Duick DS, Klopper JP, Diggans JC, Friedman L, Kennedy GC, Lanman RB, et al. The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid*. 2012;22(10):996-1001.

39. Baca SC, Wong KS, Strickland KC, Heller HT, Kim MI, Barletta JA, et al. Qualifiers of atypia in the cytologic diagnosis of thyroid nodules are associated with different Afirma gene expression classifier results and clinical outcomes. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(5):313-22.

40. Mayson SE, Haugen BR. Molecular diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):85-97.

41. James BC, Timsina L, Graham R, Angelos P, Haggstrom DA. Changes in total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer during the past 15 years. *Surgery*. 2019;166(1):41-7.

42. Heller KS. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS): is there a correct answer? *Thyroid*. 2014;24(5): 787-8.

## CAPÍTULO II

### Artigo científico

#### **NÓDULOS TIREOIDIANOS CATEGORIA III DE BETHESDA: PROPOSTA DE ALGORITMO PARA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MALIGNIDADE.**

**Rocha JTQ<sup>(1)</sup>, Kanda RG<sup>(2)</sup>, Marques MEA<sup>(3)</sup>, Tagliarini JV<sup>(4)</sup>, Mazeto GMFS<sup>(5)</sup>, Oliveira CC<sup>(6)</sup>**

(1) Patologista do laboratório Salomão & Zoppi/DASA e pós-graduanda na FMB UNESP

(2) Acadêmico de medicina FMB UNESP

(3) MD, PhD, patologista, Docente Depto. Patologia FMB UNESP

(4) MD, PhD, cirurgião de cabeça e pescoço, Depto de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço FMB UNESP;

(5) MD, PhD, endocrinologista, Docente Depto de Clínica Médica FMB UNESP;

(6) MD, PhD, patologista, Depto. Patologia FMB UNESP e Hospital São Luiz/D'Or.

Endereço para correspondência: Avenida Divino Salvador, 876, Planalto Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

Email: [juliathalita@hotmail.com](mailto:juliathalita@hotmail.com)

ARCHIVES OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE

### **Resumo:**

**Introdução:** O diagnóstico citopatológico das punções aspirativas com agulha fina (PAAF) de tireoide está alicerçado no Sistema Bethesda (SiBe). A Categoria III (CIII) apresenta taxas de malignidade estimadas em torno de 10-30%, as quais variam entre diferentes instituições. **Objetivos:** Avaliar critérios citopatológicos utilizados na interpretação da PAAF para o diagnóstico de nódulos tireoidianos (NT) CIII do SiBe, buscando-se interfaces clínicas e achados associados à malignidade, além da proposição de um algoritmo de avaliação. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com PAAFs de NT cujo diagnóstico foi CIII, pelo SiBe, realizadas entre 2010 e 2016. As lâminas foram revisadas com ênfase nos critérios diagnósticos propostos pelo SiBe para essa categorização. Os dados foram trabalhados estatisticamente com utilização do modelo estatístico de árvore de decisão, sempre com p-valor definido em 0,05. **Resultados:** Entre 63 pacientes com nódulos ressecados, 17 (27%) tiveram diagnósticos de malignidade, sendo 13 carcinomas papilíferos da tireoide. Entre as doenças benignas, destaca-se

o percentual de pacientes com diagnóstico final de tireoidite linfocítica crônica/tireoidite de Hashimoto (n=18 pacientes; 28,1%). Citologicamente, a presença de papilas ( $p=0,004$ ) foi o critério melhor associado com o diagnóstico de malignidade e por isso o ponto de partida do algoritmo que se segue com sobreposição celular e presença de macrofolicúlos densamente celulares; uniformidade celular sem atipias simultaneamente à presença de células gigantes; e escassez de coloide associada a células gigantes. Propõe-se a subdivisão da CIII em três grupos: um de risco intermediário (grupo A/verdadeiro III), um de maior risco de malignidade (grupo B/III+) e um de menor risco (grupo C/III-). **Conclusões:** A taxa de malignidade global, no estudo, foi de 23,2%. A prática de repetição de PAAF se mostrou como boa alternativa para o estabelecimento de malignidade ou benignidade. O algoritmo de estratificação de risco baseado em critérios citológicos é uma proposta inovadora para orientação de conduta clínico-cirúrgica diante os casos CIII. É necessária aplicação deste fluxograma em outras populações com realidades diferentes e, inclusive, com maior número de casos.

Palavras chave: glândula tireoide; neoplasias da glândula tireoide; biópsia por agulha; citologia; patologia.

### **Introdução**

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é melhor ferramenta para avaliação de nódulos tireoidianos (NT) devido a sua confiabilidade, quando somada aos métodos ultrassonográficos. Além disso, é técnica de baixo risco de complicações e com excelente custo-efetividade<sup>5</sup>. Anteriormente a taxa de malignidade (TM) dos NT ressecados cirurgicamente era de 14% e com o uso da PAAF e do estabelecimento do Sistema Bethesda (SiBe) foi modificado para 50%<sup>5,6,7</sup>.

A Categoria III (CIII) é aquela que proporciona maior discussão entre as diferentes especialidades e está reservada para casos com atipias arquitetural ou nuclear, nos quais não se tem achados inequívocos de benignidade ou malignidade<sup>9,10</sup>. Em 2010, a TM estimada para CIII pelo SiBe era 5 a 15%. Contudo, as variações interinstitucionais e, nos últimos anos, estudos publicados de diferentes



centros diagnósticos em diferentes hospitais ao redor do mundo mostraram TM para CIII mais altas do que inicialmente previsto, variando de 13 a 36,2%<sup>5,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>. O SiBe, em sua segunda edição (2017)<sup>10</sup>, revisou critérios citomorfológicos, TM e incluiu em seu manual as alterações associadas à neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características papilífero-símile (NIFTP). A TM estimada foi atualizada para 10-30%, contudo, ao considerar que a nova entidade NIFTP não se enquadra dentro das neoplasias malignas da tireoide, e que corresponde a uma substancial proporção de casos escondidos na CIII, a TM cairá para 6-18%<sup>10,11</sup>.

A literatura destaca, atualmente, o papel da patologia/biologia molecular para o diagnóstico e manejo dos pacientes com NT. O presente estudo revisou PAAFs de NT previamente diagnosticadas com CIII pelo SiBe, buscando sua caracterização citológica e mapeamento os aspectos radiológicos e do manejo clínico-cirúrgico. A CIII do SiBe é uma complexa categoria que reúne diferentes características morfológicas do NT. Diante deste contexto, este estudo propõe, ainda, os critérios citológicos que, na casuística, se mostraram mais decisivos na definição diagnóstica, escalonando essa complexa categoria do SiBe em um algoritmo.

### **Casuística e métodos**

Estudo retrospectivo transversal com pacientes submetidos a PAAF de NT no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB UNESP), entre 2010 e 2016, e acompanhados pela disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica, da mesma instituição. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local (CAAE: 65915917.9.0000.5411).

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos ao procedimento de PAAF de NT, cujo resultado tenha sido CIII do SiBe e que possuíam lâminas citopatológicas e, os que foram submetidos à ressecção cirúrgica, lâminas histopatológicas arquivadas no Departamento de Patologia da FMB UNESP, com seguimento clínico registrado em prontuário médico.

### *Cenário do estudo*

O procedimento da PAAF de NT, na FMB UNESP, é realizado pela equipe de médicos residentes em patologia e patologistas em conjunto com a equipe da radiologia, no setor de ultrassonografia. O procedimento consiste na introdução de agulha fina (22G) com aspiração de conteúdo do nódulo. Com esse material, são realizados esfregaços os quais são corados pelas técnicas de Giemsa e Hematoxilina-eosina. Eventualmente, utiliza-se a coloração de Papanicolaou. Quando suficiente confecciona-se *cell-block*. As lâminas são laudadas pelos médicos residentes em patologia e revisadas pelos patologistas. Os laudos são liberados em sistema informatizado que permite recuperação dos mesmos pelo diagnóstico e registro do paciente.

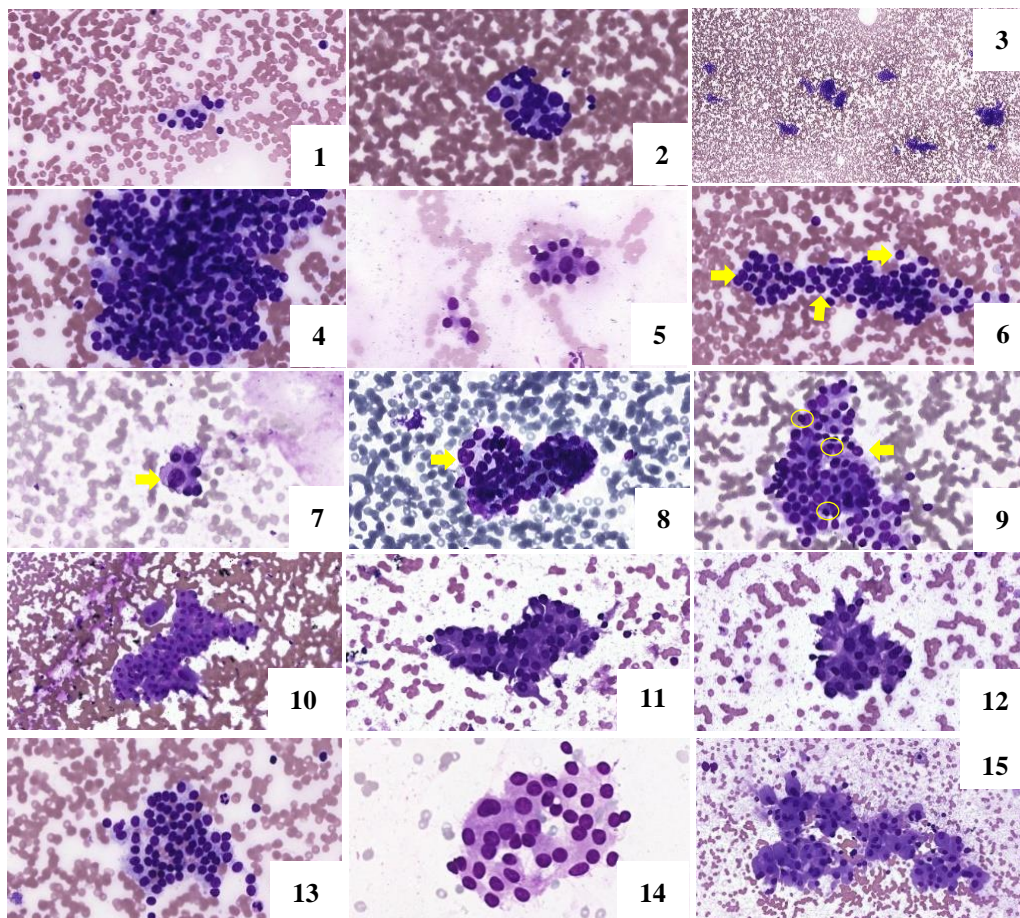
### *Avaliação citopatológica*

No presente estudo, os patologistas envolvidos realizaram a revisão das PAAFs com diagnóstico de CIII pelo SiBe, buscando-se a identificação das seguintes características, conforme o SiBe: celularidade do esfregaço da lesão, sobreposição celular, escassez de coloide (figura 1), desbalanço na relação celularidade/coloide (figura 2), predomínio de macrofoliculos (figura 3), presença de macrofoliculos densamente celulares com sobreposição similares a blocos tridimensionais (figura 4), predomínio de microfoliculos (figuras 5), *grooves* nucleares (figura 6), nucléolos evidentes, cromatina clara (figura 7), pseudoinclusões (figura 8), linfocitose (figura 9), plasmocitose, papilas (figuras 10, 11 e 12), monotonia celular/nuclear caracterizado pela uniformidade entre os elementos (figuras 13 e 14), sinais de degeneração cística, sinais de hiperfunção, células gigantes multinucleadas, calcificações e presença de células de Hürthle (figura 15).

### *Revisão dos prontuários médicos*

Cada um dos pacientes teve seu histórico clínico revisado, buscando-se os seus respectivos seguimentos: laudo de exame radiológico, realização de nova punção, intervenção cirúrgica e/ou acompanhamento clínico. Para aqueles NT

submetidos à intervenção cirúrgica, a peça resultante teve suas lâminas histológicas reavaliadas. Os laudos anatomopatológicos, citopatológicos e ultrassonográficos foram revisados para criteriosa correlação da topografia e tamanho do nódulo estudado.



Figuras 1 a 15 - Achados citológicos obtidos por PAAF's de nódulos tireoidianos, neste estudo. Figura 1: escassez de coloide. Figura 2: desbalanço na relação celularidade/coloide. Figura 3: predomínio de macrofolicúlos. Figura 4: presença de macrofolicúlos densamente celulares com sobreposição similares a blocos tridimensionais. Figura 5: predomínio de microfolicúlos. Figura 6: *grooves* nucleares. Figura 7: cromatina clara. Figuras 8 e 9: pseudoinclusões (setas). Figura 9: linfocitose (linfócitos permeando células foliculares - círculos). Figuras 10, 11 e 12: papilas. Figuras 13 e 14: monotonia celular/nuclear caracterizado pela uniformidade entre os elementos. Figura 15: presença de células de Hürthle.

Os prontuários clínicos foram revisados para coleta de informações como sexo, idade ao diagnóstico, perfil laboratorial dos hormônios tireoidianos, diagnóstico de doenças da tireoide, como tireoidite de Hashimoto e doença de

Graves, e desfecho, por exemplo óbito, perda de seguimento, doença metastática e tratamentos oncológicos empregados. Nos laudos buscou-se achados que pudessem se associar a maior risco de malignidade, tais como: tamanho, má delimitação, hipervascularização, hipoeogenicidade e microcalcificações.

#### *Avaliação estatística*

Para a avaliação estatística, utilizamos avaliação descritiva dos dados citomorfológicos, clínicos e radiológicos. As variáveis quantitativas foram tabuladas e analisadas pelo seu percentual. As comparações entre as frequências das variáveis foram realizadas com testes paramétricos e não paramétricos, quando apropriados, com valores de  $p$  considerados significantes quando menor do que 0,05. Utilizou-se, ainda, modelo estatístico de árvore de decisão para estabelecimento do algoritmo para avaliação de PAAFs diagnosticadas como CIII. Para todos os cálculos, usou-se o *software* SPSS, versão 22.0.

#### **Resultados**

Foram selecionados 73 pacientes previamente classificados como CIII, com idade variando entre 10 e 76 anos (mediana 55 anos), dos quais sete são homens (9,6%) e 66 mulheres (90,4%). Quatorze pacientes foram submetidos à repetição de PAAF (19,1%) e reclassificados da seguinte forma: 10 pacientes como categoria II (CII - 71,4%, em relação aos pacientes com repetição de PAAF), um paciente como categoria IV (CIV - 7,1%) e três pacientes como categoria V (CV - 21,4%). Os quatro submetidos à repetição da PAAF e reclassificados como CV e CIV tiveram seus nódulos ressecados por tireoidectomia total (TT) com diagnóstico final de CPC em dois pacientes (14,2%, em relação aos pacientes com repetição de PAAF), um carcinoma folicular (CF - 7,1%) e um bócio nodular/bócio multinodular (BN/BMN - 7,1%). Cinquenta e nove pacientes tiveram indicação cirúrgica como conduta inicial após serem classificados como CIII.

Nesse contexto, 63 pacientes (86,3%) tiveram seus nódulos ressecados cirurgicamente. Trinta e nove pacientes foram submetidos à lobectomia (LT - 61,9%, em relação aos pacientes operados) e 24 pacientes à TT (38,1%). Dezesete

pacientes tiveram diagnóstico histológico maligno (27%) e 46 benigno (73%), dos quais a especificação e proporção das diferentes entidades encontradas estão descritas na tabela 01.

**Tabela 01 – Proporção de diagnósticos histopatológicos finais, benignos e malignos, em 63 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica após classificação citológica de categoria III do Sistema Bethesda.**

Diagnóstico	CPC	CPvF	CPvS	CF	AF	ACH	BN/BMN	TLC/TH	Total
%	20,6	1,6	1,6	3,2	7,9	1,6	34,9	28,6	100
Número de casos	13	1	1	2	5	1	22	18	63

CPC: carcinoma papilífero clássico, CPvF: carcinoma papilífero variante folicular, CPvS: carcinoma papilífero variante sólida, CF: carcinoma folicular, AF: adenoma folicular, ACH: adenoma de células de Hürthle, BN/BMN: bócio nodular/bócio multinodular, TLC/TH: tireoidite linfocítica crônica/tireoidite de Hashimoto.

A TM global, obtida usando como denominador todos os 73 pacientes classificados como CIII, foi de 23,3% (17/73). A conduta para os 73 pacientes e TM estão relatadas na tabela 02.

**Tabela 02 - Conduta realizada no Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina de Botucatu e taxa de malignidade de 73 pacientes com nódulos tireoidianos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda.**

	Categoria II	Acompanhamento clínico	Benigno
	10 casos	10 casos	10 casos (13,7%)
<b>Repetição de PAAF</b>	<b>Categoria IV</b>		<b>Benigno</b>
14 casos (19,1%)	1 caso	<b>Ressecção cirúrgica</b>	1 caso (1,3%)
	<b>Categoria V</b>	4 casos	<b>Maligno</b>
	3 casos		3 casos (4,1%)
<b>Ressecção cirúrgica inicial</b>			<b>Benigno</b>
59 casos (80,8%)			45 casos (61,6%)
			<b>Maligno</b>
			14 casos (19,2%)

Para os NT com diagnóstico histopatológico maligno, a medida ultrassonográfica variou de 0,3 a 5,2 cm no maior eixo, com 1,7 cm de mediana, enquanto a medida macroscópica variou de 0,3 a 5,3 cm no maior eixo, com mediana de 1,6 cm.

A frequência de cada achado citológico observada nos 63 pacientes CIII operados estão referidas na tabela 03. Neste estudo, o critério citológico avaliado de maior relevância estatística para casos malignos foi a presença de papilas com valor  $p$  de 0,004. A avaliação simultânea de critérios citológicos dentre os casos com diagnóstico histológico permitiu a criação de fluxograma para estratificação de risco de malignidade (algoritmo 01) dentre aqueles inicialmente classificados como CIII. Conforme ilustrado no algoritmo 01, o grupo A (casos verdadeiros III) comportaria tanto casos benignos e malignos, ou seja, com características da CIII que

impediriam uma classificação mais precisa quanto a sua benignidade ou malignidade. O grupo B (casos III+) comportaria casos malignos ou com maior risco de malignidade. Já o grupo C (casos III-) inclui casos benignos ou com menor risco de malignidade. A partir de um modelo estatístico chegou-se a quatro pontos-chaves para determinação de benignidade ou malignidade: primeiramente a presença de papilas, seguido por sobreposição com blocos sólidos constituídos por grandes macrofoliculos, por vezes arranjos tridimensionais, bem delimitados, monotonia com células gigantes e coloide escasso com células gigantes. Por essa subclassificação, teríamos 47 pacientes do grupo A (verdadeiros III), 8 do grupo B (III+) e 8 do grupo C (III-).

**Tabela 03 - Incidência de achados citológicos em casos classificados como categoria III pelo Sistema Bethesda em relação ao diagnóstico final histopatológico.**

Característica citológica	Maligno (*)	Total de casos (**)	p-valor(***)
Hipercelularidade	11 (64,7%)	45 (71,4%)	0,337
Sobreposição	11 (64,7%)	41 (65%)	0,597
Coloide escasso	12 (70,6%)	41 (65%)	0,403
Desbalanço celuridade/coloide	14 (82,4%)	53 (84,1%)	0,544
Blocos sólidos****	9 (52,9%)	38 (60,3%)	0,329
Presença de macrofoliculos	15 (88,2%)	57 (90,4%)	0,519
Predomínio de microfoliculos	6 (35,3%)	25 (39,6%)	0,447
Hürthle focal	5 (29,4%)	27 (42,8%)	0,153
Hürthle difusa	4 (23,5%)	8 (12,6%)	0,259
Grooves	11 (64,7%)	43 (68,2%)	0,468
Nucléolo	14 (82,4%)	40 (63,4 %)	0,052
Cromatina clara	1 (5,9%)	8 (12,6%)	0,302
Papilas	6 (35,3%)	8 (12,6%)	0,004
Pseudoinclusão focal	4 (23,5%)	13 (20,6%)	0,489
Linfocitose	4 (23,5%)	21 (33,3%)	0,244
Plasmocitose	1 (5,9%)	7 (11,1%)	0,385
Monotonia	9 (52,9%)	42 (66,6%)	0,135
Calcificação não psamomatosa	0	1 (1,5%)	0,73
Cístico	1 (5,9%)	7 (11,1%)	0,385
Hiperfunção	0	4 (6,3%)	0,274
Células gigantess	4 (23,5%)	13 (20,6%)	0,489

\* Em relação aos casos malignos. \*\* Em relação a um total de 63 pacientes operados. \*\*\* Teste usado: Qui-Quadrado e Exato de Fisher, quando apropriado,  $p=0,05$ .

\*\*\*\*Blocos sólidos são referências aos macrofoliculos maiores, com sobreposição celular exuberante, por vezes com arranjos tridimensionais, e delimitação precisa.

Um caso com diagnóstico final de CPC não possuía informações ultrassonográficas no prontuário. O detalhamento das características ultrassonográficas observadas nos casos com diagnóstico histológico benigno ou maligno estão descritos na tabela 04.

## Discussão

Dentre os 73 pacientes com NT classificados como CIII pelo SiBe, 14

(19,1%) pacientes foram submetidos à repetição de PAAF e reclassificados, 10 pacientes como CII (71,4% em relação aos pacientes com repetição de PAAF), um paciente como CIV (7,1%) e três pacientes como CV (21,4%). Sabe-se que treinamento e habilidade são fatores que interferem na adequabilidade da amostra, além disso, segundo Reschaw (2011)<sup>12</sup>, problemas de preservação do material, que podem justificar inclusão dos casos dentro da CIII. Estudo feito por Song et al (2012)<sup>13</sup>, mostrou que a presença de células foliculares atípicas com artefatos de preparo foi encontrada em 58,9% entre os casos CIII que foram submetidos à ressecção. A segunda edição do SiBe, orienta que na presença de artefatos de secagem e coagulação excessiva focalmente, porém em um contexto citológico benigno, a amostra deve ser classificada como CII. Se extensa impedindo o cumprimento de critérios de adequação padrão para células foliculares bem preservada, deve ser classificado como CI. Apenas raros casos incertos quanto à natureza das atipias, se artefatuais ou verdadeiras, devem ser classificados como CIII<sup>10</sup>.

**Tabela 04 – Associação entre as características ultrassonográficas e diagnóstico histopatológico de malignidade.\***

		Maligno (n=16)*	Total de casos	p-valor**
<b>Ecogenicidade</b>	<b>Hipoecogênico</b>	7 (43,7%)	26	0,558
	<b>Isoecogênico</b>	6 (37,5%)	20	
	<b>Hiperecogênico</b>	3 (18,7%)	17	
<b>Fluxo vascular ao doppler</b>	<b>Fluxo central</b>	1 (6,2%)	4	0,694
	<b>Fluxo periférico</b>	5 (31,2%)	23	
	<b>Fluxo misto</b>	5 (31,2%)	16	
	<b>Sem fluxo</b>	5 (31,2%)	22	
	<b>Microcalcificações</b>	<b>Presente</b>	1 (6,2%)	
<b>Delimitação do nódulo</b>	<b>Mal delimitado</b>	7 (43,7%)	14	0,228

\* Um carcinoma papilífero clássico não havia dados ultrassonográficos no prontuário. \*\*Teste de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher quando apropriado,  $p < 0,05$ .

No nosso estudo, dentre os pacientes submetidos à repetição de PAAF, 10 casos reclassificados benignos puderam ser acompanhados clinicamente, enquanto outros 3 CV, possuíam indicação cirúrgica bem definida. Sendo assim, somente um caso de CIV (7,1%) manteve-se com conduta indefinida, diante da possibilidade de optar-se, segundo SiBe<sup>10</sup>, por estudo molecular ou LT. Estudo feito por Higuchi et al (2018)<sup>23</sup>, também mostrou efetividade da repetição de PAAF, para nódulos inicialmente classificados como CIII. Neste estudo, dentre os 15 casos submetidos

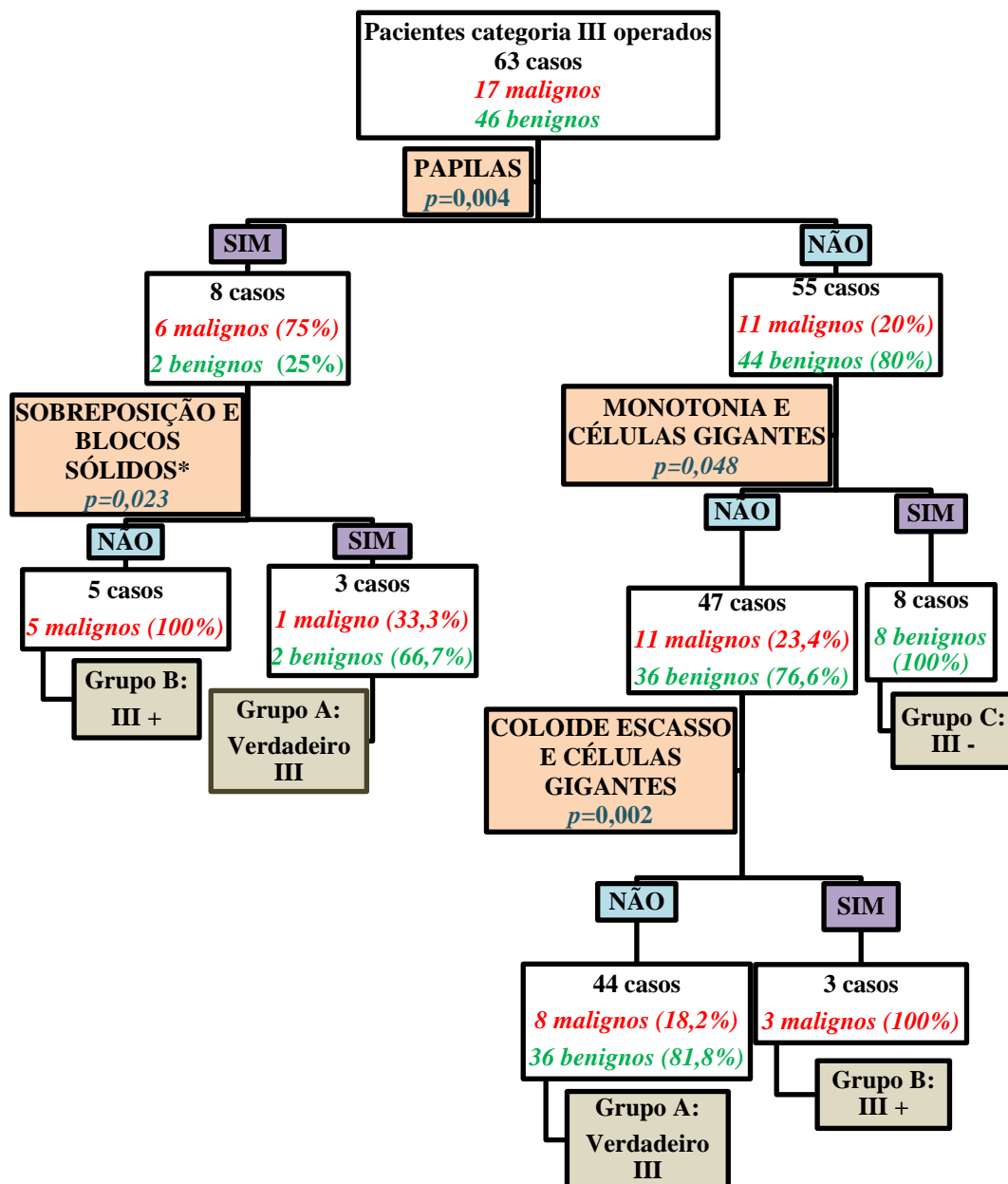
à repetição de PAAF, 6 foram reclassificados como CII (40%), 6 continuaram como CIII (40%) e 3 como CVI (20%). Assim, 60% puderam ser classificados como benigno ou maligno, após repetição da punção, o que auxilia na decisão quanto à conduta clínica ou cirúrgica, podendo reduzir a morbidade relacionada à cirurgia para os casos benignos<sup>23</sup>. Nagarkatti et al (2013), avaliou 203 NT CIII e 51 pacientes foram submetidos à repetição de PAAF. Desses, 17 se mantiveram como CIII, enquanto 6 CI, 22 CII, 3 CIV e 3 CV. Dessa maneira, pelo menos 43% dos casos (22 CII) puderam ser poupados de cirurgia com base em critérios citológicos<sup>15</sup>.

Oitenta e seis por cento dos pacientes tiveram como conduta inicial a cirurgia, sendo 39 pacientes (62%) submetidos à LT e 24 pacientes (38%) à TT. Algumas razões podem justificar a opção pela TT como associação ao hipotireoidismo, correção de sintomatologia e estética, presença de nódulos múltiplos ou com suspeita de malignidade, além da necessidade de treinamento acadêmico em instituições de ensino<sup>24,25</sup>.

No nosso estudo, a TM para os NT classificados como CIII submetidos à ressecção cirúrgica foi de 27% (17/63). A TM global, obtida usando como denominador todos os 73 pacientes CIII, foi de 23,2% (17/73). Ambos valores foram superiores à TM estimada na primeira edição do SiBe<sup>9</sup> de 5 a 15%, porém concordante com a segunda edição do SiBe de 10 a 30%<sup>10</sup>. A TM global maior que a TM dos casos ressecados, pode ser justificada pela associação ao uso de US que permite selecionar casos de maior suspeição para ressecção cirúrgica, como ressaltado por Iskandar et al (2014)<sup>18</sup>. O SiBe ressalta que o cálculo da TM para NT pode ser polêmico, principalmente quanto a interpretação do denominador dessa fração. O modelo convencional em que o número de casos comprovadamente malignos é dividido pelo número total de casos submetidos à cirurgia pode resultar em uma superestimação das taxas de malignidade<sup>9,10</sup>. Acreditamos que o ideal seja considerar como denominador o número total de casos puncionados e classificados como CIII o que chamamos de TX global.



Algoritmo 01 – Proposta de subclassificação para os nódulos tireoidianos classificados como categoria 3 do Sistema Bethesda.



\* Blocos sólidos são referências aos macrofolicúlos maiores, com sobreposição celular exuberante, arranjos tridimensionais e delimitação precisa.

Iskandar et al (2014)<sup>18</sup> referem que esses altos índices publicados poderiam estar superestimados em virtude de serem realizados em instituições voltadas ao

atendimento alta complexidade. A inclusão de casos de carcinomas incidentais, *viases* de publicação e a variabilidade diagnóstica interobservador são outros aspectos que poderiam justificar TM maiores<sup>18</sup>. Estudo feito por Rosário et al (2014)<sup>19</sup> enfatiza que a associação dos achados citológicos com padrões ultrassonográficos amplia as TM dessa classificação e podem ser utilizados na prática clínica para estabelecimento de condutas, conforme a instituição<sup>19</sup>.

Assim, o risco de malignidade em cada uma das seis categorias diagnósticas deve idealmente ser definido de forma independente em cada instituição, considerando as proporções diagnósticas, correlação dos aspectos clínicos e radiológicos e realidade geográfica da região. A orientação aos médicos sobre estimativas de risco de malignidade auxilia na definição da conduta clínico-cirúrgica e indicação de testes moleculares apropriados para pacientes sem definição pela técnica citológica<sup>1,22</sup>.

A avaliação simultânea de critérios citológicos permitiu a criação de fluxograma para estratificação de risco de malignidade dentre os casos classificados como CIII. Dentre 63 casos submetidos à ressecção cirúrgica, a presença de papilas, sobreposição celular, blocos sólidos, monotonia nuclear, células gigantes e coloide escasso permitiu a criação de um algoritmo com a possibilidade da estratificação interna da categoria III. Os blocos sólidos aqui referidos são aquelas composições de macrofóliculos com celularidade aumentada, sobreposição e contornos definidos. Conforme ilustrado no algoritmo 1, o grupo B (III+) comportaria casos com maior risco de malignidade, justificando conduta cirúrgica. Já o grupo C (III-) casos benignos ou com menor risco de malignidade, justificando conduta conservadora com repetição de punção. O grupo A (verdadeiro III) comportaria casos benignos e malignos e a definição da conduta, cirúrgica ou conservadora, deve ser realizada com base na correlação com dados clínicos e ultrassonográficos, além do desejo do paciente. Visto que a avaliação conjunta de determinados critérios citológicos poderia, ao menos parcialmente, filtrar casos malignos e benignos, essa estratificação poderia ser uma das possíveis justificativas das diferentes TM encontradas em diferentes serviços. Entretanto a extrapolação dessa afirmação

necessitaria aplicação deste fluxograma em outras populações e inclusive com maior número de casos.

A estimativa da TM relacionada à CIII, bem como a proposição dos critérios de estratificação levaram em consideração dados de punções realizadas em um serviço específico, de alta complexidade e referenciado. Considerou-se, então, 73 casos com diagnóstico citológico de CIII, dos quais 63 casos foram submetidos à ressecção cirúrgica (parcial ou total). A realidade do presente serviço é acadêmica, isto é, tem a participação de residentes e profissionais docentes ou assistentes de cada área. Além disso, casos complexos são discutidos em ambiente multidisciplinar. Dessa maneira, para a extrapolação de dados deve-se considerar as realidades intrínsecas a outros serviços, bem como ampliação do número de casos avaliados.

Não existem características citológicas patognomônicas para uma entidade tireoidiana primária, de maneira que doenças benignas e malignas podem compartilhar os mesmos achados à microscopia, tais como presença de aumento nuclear, *grooves* e presença de nucléolo evidente, possíveis de serem encontrados na doença de Graves (DG), TH ou no CP<sup>10,26</sup>. A presença de papilas também não é específica, podendo estar presente em condições benignas como AF, BN/BMN e DG<sup>27</sup>. Para tanto, a aplicação dos critérios do SiBe, treinamento e equalização da equipe responsável pela realização da PAAF e avaliação citológica dos esfregaços permite maior credibilidade, confiabilidade e redução de subjetividade associada à avaliação de NT<sup>10</sup>.

Esfregaços citológicos obtidos de amostras de Tireoide de Hashimoto (TH), geralmente apresentam células foliculares menos abundantes que as células inflamatórias e podem apresentar núcleo aumentado, com *grooves*, nucléolo evidente e células gigantes associadas<sup>26</sup>. Não é incomum a presença de blocos sólidos e tridimensionais, lençóis de células, padrão microfolicular, inclusive com esparsos linfócitos, escasso coloide e células com alterações oncocíticas associados à TH<sup>28</sup>. Contudo a presença de ocasionais células foliculares com marcada atipia nuclear ou presença extensiva de *grooves*, aumenta a possibilidade de associação a

CP, justificando a inclusão na CIII<sup>26</sup>. A análise feita pelo nosso grupo mostrou que as tireoidites linfocíticas são grandes proporcionadoras de atipias que colocam o raciocínio de malignidade como um diferencial no momento da análise. Talvez um ponto importante que poderia colaborar na segurança do diagnóstico de benignidade em alguns desses casos é a promoção da correlação com as informações radiológicas (por exemplo a presença de pseudonódulos) e com as informações laboratoriais (por exemplo hipotireoidismo no contexto dos autoanticorpos). A questão radiológica pode ser facilmente resolvida com a presença do patologista no ato da PAAF, seja realizando-a ou colaborando na avaliação do material, mantendo contato com o profissional radiologista e discutindo as impressões gerais. Além disso, no ato do procedimento, o patologista mesmo pode esclarecer a história clínica e retirar possíveis dúvidas dos antecedentes com o próprio paciente em curta anamnese.

No algoritmo, observa-se a importância das células gigantes multinucleadas que aparecem em dois pontos da árvore de decisão. As células gigantes multinucleadas nos esfregaços refletem a complexidade da CIII no SiBe. Esses elementos podem ser vistos no carcinoma papilífero e na tireoidite linfocítica crônica/ tireoidite de Hashimoto, por exemplo. Isso mostra que os critérios diagnósticos não são isolados, estando em plena conversação com outras características. Em nosso algoritmo, a monotonia celular e o coloide escasso estabelecem pareamento nos nós de decisão.

O algoritmo é uma proposição fundamentada nas análises da realidade de um serviço. Extrapolá-lo para outras realidades exige cautela e ampliação de amostras no intuito da validação. É muito provável que não haja um único algoritmo, e sim vários, encaixados em cada uma das realidades dos serviços que analisam PAAF. Daí o reforço da sugestão do SiBe de que cada serviço trabalhe na construção de suas próprias estatísticas, tanto para a patologia como para os aspectos ultrassonográficos.

As características ultrassonográficas que preveem maior risco de malignidade são NT predominantemente sólido e marcadamente hipoecoico com pelo menos uma das características: margem irregular, microcalcificações, formato

mais alto que largo, rima de calcificação periférica e evidências de extensão extratireoidiana (EET)<sup>1,29,30,31,32,33,34</sup>. Dentre os casos malignos do presente estudo, nove pacientes (56,2%, em relação aos casos malignos com descrição ultrassonográfica) eram isoecogênicos ou hiperecogênicos e sete pacientes (43,8%) eram hipoecogênicos. Segundo a ATA<sup>1</sup>, somente 15-20% dos cânceres de tireoide são iso/hiperecogênicos, e dentre eles a maioria são CPvF ou CF. Em estudo feito por Topaglu et al (2016) a presença de nódulos isoecogênicos também foi mais prevalente tanto em nódulos malignos quanto benignos (43,8% x 50,6%), apesar da presença de hipoecogenicidade ser mais associada a nódulos malignos (14,3%) do que a benignos (5,2%)<sup>20</sup>. Contudo, apesar da ausência da hipoecogenicidade na maioria dos nódulos malignos, conforme previsto pela ATA<sup>1</sup> e ACR TIRADS<sup>33,34</sup>, a presença de pelo menos um critério de suspeição ultrassonográfica já confere aumento do risco de malignidade, sendo este considerado nulo ou quase nulo somente se o nódulo for puramente cístico<sup>1,33,34</sup>.

A presença de microcalcificações é o achado ultrassonográfico com maior acurácia para detecção de malignidade em nódulos tireoidianos, contudo apresenta baixa sensibilidade<sup>35</sup>. Somente um caso maligno tinha microcalcificações (6,2%) e nove tinham margens mal delimitadas (56,2%). Alguns autores defendem que hipoecogenicidade, margem irregular e microcalcificações, são os achados ultrassonográficos mais relacionados à malignidade, tanto isoladamente ou simultaneamente<sup>16,35</sup>. Contudo, a distinção entre o que seria margem irregular e margem mal delimitada é objeto de desacordo e a interpretação da margem do nódulo é o critério com a maior variabilidade interobservador na avaliação ultrassonográfica dos NT, porém o uso de sondas de alta resolução reduz a variabilidade interobservador<sup>16,35,36</sup>.

A associação das características ultrassonográficas aos aspectos citológicos no momento da avaliação é de grande importância e a adoção de sistematizações radiológicas deve ser incentivada nos diferentes serviços, juntamente com o aprofundamento das discussões dos critérios patológicos de diagnóstico.

## **Conclusão**

A TM global (27%), que inclui os NTs ressecados cirurgicamente e os casos com acompanhamento clínico, e a TM em relação aos casos ressecados cirurgicamente (23,2%) foram superiores à TM estimada na primeira edição do SiBe de 5 a 15%, porém concordante com a segunda edição do SiBe de 10 a 30%.

A prática de repetição de PAAF como é excelente alternativa para o estabelecimento de malignidade ou benignidade, evitando que casos benignos sejam submetidos à ressecção cirúrgica desnecessária. O estudo individualizado de cada realidade, tanto radiologicamente como patologicamente, é altamente recomendado e incentivado.

Nesse contexto, a elaboração de um algoritmo de estratificação de risco baseado em critérios citológicos é uma proposta inovadora para orientação de conduta clínico-cirúrgica diante os casos CIII. Contudo a extrapolação dessa afirmação necessita aplicação deste fluxograma em outras populações com realidades sociais, geográficas e institucionais diferentes e inclusive com maior número de casos.

Talvez, mais importante do que o próprio algoritmo desenhado por esses autores, seja o olhar para a CIII de um modo diferenciado, isto é, um olhar que a coloque como uma categoria que contém critérios e especificações, a qual não deve ser encarada como um diagnóstico de exclusão. Sua abordagem requer, provavelmente mais do que em outras categorias, a combinação da interpretação citológica, radiológica e clínica, sendo o patologista protagonista nesse raciocínio diagnóstico cujo maior beneficiário é o paciente.

## **Referências bibliográficas**

1. 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):1-133.

2. Cibas ES, Cibas BSD. Cytology: diagnostic principles and clinical correlates. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 221-32, 267-97.
3. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(2):191-7.
4. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles dilemmas. Berlin: Springer; 2006. p. 7-33.
5. Naz S, Hashmi AA, Khurshid A, Faridi N, Edhi MM, Kamal A, et al. Diagnostic accuracy of Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional perspective. *Int Arch Med.* 2014;7:46.
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *am j clin pathol.* 2009;132(5):658-665.
7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009; 19(11):1159-65.
8. Cristo AP, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):367-73.
9. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.
10. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. 2nd ed. Cham: Springer; 2017.
11. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol.* 2016;60(5):399-405.
12. Renshaw AA. Subclassification of atypical cells of undetermined

significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(5):322-7.

13. Song JY, Chu YC, Kim L, Park IS, Han JY, Kim JM. Reclassifying formerly indeterminate thyroid FNAs using the Bethesda system reduces the number of inconclusive cases. *Acta Cytol.* 2012;56(2):122-9.

14. Chen JC, Pace SC, Chen BA, Khiyami A, McHenry CR. Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Surgery.* 2012;152(6):1037-44.

15. Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia DM, Barbesino G, Ross DS, et al. Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):60-5.

16. Orlén O, Popadich A, Kruijff S, Gill AJ, Sarkis LM, Delbridge L, et al. Bethesda III thyroid nodules: the role of ultrasound in clinical decision making. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3528-33.

17. Ho AS, Sarti EE, Kunal SJ, Hangjun W, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014;24(5):832-9.

18. Iskandar ME, Bonomo G, Avandhani V, Persky M, Lucido D, Wang B, MD, et al. Evidence for overestimation of the prevalence of malignancy in indeterminate thyroid nodules classified as Bethesda category III. *J Surg.* 2014;157(3):510-7.

19. Rosario P. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid.* 2014;24(7):1115-20.

20. Topaloglu O, Baser H, Cuhaci FN, Sungu N, YAlcin A, Ersoy R, et al. Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto's thyroiditis in histopathology in patients



with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine*. 2016;54(1):156.

21. Kim SJ, Roh J, Baek J, Hong SJ, Shong YK, Kim WB, et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for thyroid cytopathology. *Cytopathology*. 2016;28(1):65-73.

22. Heller KS. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS): is there a correct answer? *Thyroid*. 2014;24(5):787-8.

23. Higuchi M, Hirokawa M, Kanematsu R, Tanaka A, Suzuki A, Yamao N, et al. Impact of the modification of the diagnostic criteria in the 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a report of a single institution in Japan. *Endocr J*. 2018;65(12):1193-8.

24. James BC, Timsina L, Graham R, Angelos P, Haggstrom DA. Changes in total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer during the past 15 years. *Surgery*. 2019;166(1):41-7.

25. Kapan M, Onder A, Girgin S, Ulger BV, Firat Ugur, Uslukaya O; et al. The reliability of fine-needle aspiration biopsy in terms of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis. *Int Surg*. 2015;100(2):249-53.

26. Clark DP, Faquin WC. *Thyroid cytopathology*. 2nd ed. New York: Springer; 2010. p. 38-41. (Essential in Cytopathology Series).

27. Arifv S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2002;41(4):357-62.

28. Kapan M, Onder A, Girgin S, Ulger BV, Firat U, Uslukaya O, et al. The reliability of fine-needle aspiration biopsy in terms of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis. *Int Surg*. 2015;100(2):249-53.

29. 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(7-8):701-13.

30. 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(3):892-9.

31. Ha SM, Baek JH, Choi YJ, Chung SR, Sung TY, Kim TY, et al. Malignancy risk of initially benign thyroid nodules: validation with various Thyroid Imaging Reporting and Data System guidelines. *Eur Radiol*. 2019;29(1):133-40.

32. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.

33. Wu XL, Du JR, Wang H, Jin CX, Sui GQ, Yang DY, et al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. *Endocrine*. 2019;65(1):121-31.

34. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019;64(1):90-6.

35. Anil G, Hegde A, Chong FH. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy. *Cancer Imaging*. 2011;11:209-23.

36. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1027-31.