

**ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MALIGNIDADE
DE NÓDULOS TIROIDIANOS, SEGUNDO O SISTEMA
ULTRASSONOGRÁFICO ACR TI-RADS**

RAYSSA ARARUNA BEZERRA DE MELO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Mauro Saieg

Coorientador: Dr. Chiang Jeng Tyng (in memorian)

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

M528 Melo, Rayssa Araruna Bezerra de
 Estratificação do risco de malignidade de nódulos tireoidianos, segundo o sistema ultrassonográfico ACR TI-RADS / Rayssa Araruna Bezerra de Melo – São Paulo, 2020.
 40p.
 Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente.
 Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
 Orientador: Mauro Saieg

Descritores. 1. Neoplasias da Glândula Tireoide/Thyroid Neoplasms. 2. Nódulo da Glândula Tireoide/Thyroid Nodule. 3. Ultrassonografia/Ultrasonography.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

Ao meu coorientador, que com sua mente inquieta, estava sempre pensando em inovações e inspirou todos os seus alunos a buscarem ser melhores e a trilharem a estrada do mundo acadêmico.

À minha mãe, por seu amor e torcida, além do grande estímulo à vida acadêmica.

Ao meu pai, por todo o carinho e preocupação, e por ser meu exemplo profissional, de caráter e integridade.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Mauro Saieg, que em todas as etapas do trabalho esteve presente, com participação ativa na idealização e elaboração do trabalho;

Aos meus pais, por toda torcida e apoio incondicionais, bem como por me servirem de inspiração para concluir os desafios propostos;

Ao colega Fábio Menis, pela disponibilidade e grande ajuda neste trabalho, reclassificando os nódulos do estudo;

Aos colegas Flávio Stefafini e Marcus Vinicius Filho, pelo auxílio no trabalho;

Ao estatístico Vinícius Calsavara, pela paciência e disponibilidade, com que realizou todas as avaliações estatísticas do nosso trabalho;

Aos integrantes da banca julgadora, por sua disponibilidade; e ao Dr Flavio Hojaij e Gislaine Machado Porto pelas avaliações e sugestões encaminhadas ao longo da realização do trabalho.

Ao A.C.Camargo Cancer Center, especialmente seus pacientes e corpo clínico, que na sua luta diária contra o câncer tornam propícia a produção de conhecimento científico;

Aos meus amigos Demian, Fabrício e Alessandra por todo o companheirismo no dia a dia e nos momentos difíceis;

À Dra Paula Barbosa, em nome do departamento de imagem do A.C.Camargo Cancer Center, por todo o suporte e estímulo à ciência.

A todas pessoas, que foram especiais para comigo e estiveram presentes ao longo dessa jornada, apoiando e me incentivando, constantemente.

RESUMO

Melo RAB. **Estratificação do risco de malignidade de nódulos tireoidianos, segundo o sistema ultrassonográfico ACR TI-RADS.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução e Objetivos: Os nódulos tireoidianos apresentam alta prevalência na população e sua importância clínica está em representar a principal forma de apresentação do Câncer de Tireoide (CT). Tendo como base o método já consolidado para lesões mamárias *Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS®*, foram elaborados algoritmos intitulados *Thyroid Imaging Reporting and Data System-TI-RADS* para avaliação de risco dos nódulos tireoidianos, por meio de suas características ultrassonográficas. Nosso estudo objetivou avaliar o algoritmo desenvolvido pelo *American College of Radiology-ACR* - ACR TI-RADS-num centro oncológico. Buscamos avaliar as características ultrassonográficas indicadas pelo sistema; a acurácia da classificação em diferentes grupos dimensionais de nódulos (1,0 cm ou mais, e menores do que 1,0 cm); o desfecho dos nódulos sem indicação de punção pelo sistema; e a concordância da classificação dos nódulos entre radiologistas diferentes. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo, unicêntrico, que avaliou 1112 nódulos de pacientes submetidos à Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) no A.C.Camargo Cancer Center de janeiro a dezembro de 2018. Os exames de ultrassonografia foram reavaliados e os nódulos reclassificados de acordo com seu aspecto ecográfico, conforme os critérios do ACR TI-RADS, obtendo-se o desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS utilizando o diagnóstico citopatológico como padrão ouro. Parte dos nódulos, 563 (50,6%), foi analisada por dois radiologistas, obtendo-se o índice de concordância. **Resultados:** Dentre os nódulos classificados como TR1 e TR2 não houve casos suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos; dentre os TR3, 2,1%; dentre os TR4, 15,6%, e entre os TR5 68,9% suspeitos de neoplasia / malignidade ou malignos. De acordo com a indicação de punção do ACR TI-RADS em relação à análise citológica, a sensibilidade foi 29,8%; a especificidade, 89,2%; o valor preditivo positivo, 40,9%; o valor preditivo negativo, 83,5%; a acurácia, 77,3%. Considerando os nódulos com dimensão de 1,0 cm ou mais, a sensibilidade foi 77,3%; a especificidade, 74,9%; o VPP, 29,1%; o VPN, 96,1%; a acurácia, 75,2%. Para os nódulos subcentimétricos, utilizando os nódulos altamente suspeitos (TR5), a sensibilidade foi 58,2%; a especificidade, 94,4%; o valor preditivo positivo, 70,8%; o

valor preditivo negativo, 90,7%; a acurácia, 87,6%. A taxa de punções desnecessárias foi de 14%. Características com maior taxa de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade foram: margens lobuladas ou irregulares (76,9%), focos ecogênicos puntiformes (66,3%), e lesão mais alta que larga (58,5%). Calcificações anelares periféricas apresentaram taxa de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade de 29,4%. Não houve diferença estatisticamente relevante entre os desfechos das categorias ACR TI-RADS entre as duas categorias dimensionais (maior ou menor que 1,0 cm) ($p>0,05$). O índice de concordância entre dois observadores para a classificação final foi de 0,77. **Conclusão:** O sistema ACR TI-RADS apresenta alta acurácia. As características mais associadas à malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade foram hipoecogenicidade ou marcada hipoecogenicidade, forma mais alta que larga, calcificações anelares periféricas e focos ecogênicos puntiformes. Nódulos menores que 1,0 cm, apesar de não terem indicação de punção, apresentaram taxas de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade comparáveis às dos nódulos de 1,0 cm ou mais de classificações correspondentes. O ACR TIR-RADS apresentou substancial concordância entre diferentes observadores.

Descritores: Neoplasias da Glândula Tireoide. Ultrassonografia. Nódulo da Glândula Tireoide.

ABSTRACT

Melo RAB. [Stratification of malignancy risk of thyroid nodules according to the ACR TI-RADS ultrasonographic system]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introduction and objectives: Thyroid nodules have a high prevalence in the population, and they are clinically important since they are the main form of manifestation of the thyroid cancer (TC). Inspired by the already consolidated method for breast lesions Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS®), the (Thyroid Imaging Reporting and Data System-TIRADS system was created to assess the risk of thyroid nodules through their ultrasound characteristics. Our study aimed to evaluate the TIRADS algorithm developed by the American College of Radiology ACR - ACR TI-RADS – in an Oncology Center. We sought to evaluate the ultrasound characteristics indicated by the system; the accuracy of the system in nodules above and below one centimeter; the outcome of the nodules without indication of aspiration by the system; and the agreement rate of nodule classification between two different radiologists.

Material and Methods: A retrospective, single-center study with evaluation of 1112 nodules of patients submitted to fine needle aspiration (FNA) at A.C.Camargo Cancer Center from January to December 2018. The ultrasound images of the nodules were reclassified according to the ACR TI-RADS criteria, obtaining the diagnostic performance of the ACR TI-RADS algorithm using the cytopathological diagnosis as the gold standard. Part of the nodules, 563 (50.6%), were analyzed by two different radiologists, obtaining an agreement index. **Results:** Among the nodules classified as TR1 and TR2, there were no cases suspicious for neoplasm / malignancy or malignant; among TR3 there was 2.1%; among TR4 there was 15.6% and among the TR5 there was 68.9% of the nodules suspicious for neoplasm / malignancy or malignant. According to the ACR TI-RADS sensitivity was 29.8%; specificity was 89.3%; positive predictive value (PPV) was 40.9% and negative predictive value (NPV) was 83.5%, with an accuracy of 77.3%. Considering only nodules with a size of 1.0 cm or more, sensitivity was 77.3%; specificity was 74.9%; PPV was 29.1%; NPV was 96.1%, and accuracy was 75.2%. For subcentimeter nodules, using the ‘‘highly suspicious’’ nodules (TR5), sensitivity was 58.2%; specificity was 94.4%; PPV was 70.8%; NPV was 90.7%, and accuracy was 87.6%. The rate of unnecessary aspirations was 14%. Ultrasound characteristics statistically associated to a

higher rate of malignancy/suspicion of neoplasm or malignancy were: lobulated or irregular margins (76.9%), punctate echogenic foci (66.3%), and lesions higher than wider (58.5%). Peripheral ring calcifications showed a rate of malignancy/suspicion of neoplasm or malignancy of 29.4%. The interobserver agreement kappa index for the final classification was 0.77. **Conclusion:** The ACR TI-RADS system was highly accurate for assessing thyroid nodules. The characteristics most associated with malignancy/ suspicion of neoplasm or malignancy were hypoechogenicity or marked hypoechogenicity, higher than large shape, peripheral ring calcifications and internal punctate echogenic foci. Subcentimetric nodules, despite not having the indication of aspiration by the system, presented malignancy/ suspicion of neoplasm or malignancy rates comparable to those of lesions larger than 1.0 cm in diameter. The ACR TI-RADS showed substantial interobserver agreement.

Keywords: Thyroid Neoplasms. Ultrasonography. Thyroid Nodule.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tradução do Algoritmo para avaliação e conduta de pacientes com nódulos tireoidianos baseado nas características ultrassonográficas, segundo a ATA 2015....	5
Figura 2	Tradução do gráfico de diagnóstico e recomendação de conduta baseado no ACR TI-RADS 2017.....	7
Figura 3	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR1	20
Figura 4	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR2.	21
Figura 5	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR3	21
Figura 6	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR4	21
Figura 7	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR5.	22
Figura 8	Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR5	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Categorias Diagnósticas recomendadas pelo Sistema Bethesda 2017.....	4
Tabela 2	Desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS nos diferentes trabalhos, na população geral dos nódulos ou em subgrupos dimensionais	8
Tabela 3	Tabulação dos resultados citológicos e histológicos	18
Tabela 4	Distribuição dos casos conforme classificação ACR TI-RADS e avaliação citológica.....	19
Tabela 5	Avaliação do aumento da chance de suspeição / malignidade segundo o modelo de Regressão Logística, das categorias TR 4 e TR 5, utilizando o TR 3 como referência	20
Tabela 6	Avaliação dos nódulos com indicação de punção pelo ACR TI-RADS, com cálculo da taxa de punções desnecessárias	23
Tabela 7	Tabela 2 x 2 avaliando indicação de punção e desfecho citológico	23
Tabela 8	Frequência das características ultrassonográficas que compõem os descritores do ACR TI-RADS e seu diagnóstico citológico	25
Tabela 9	Análises de Regressão simples e multivariada das características ultrassonográficas que compõem os descritores do ACR TI-RADS	26
Tabela 10	Tabela de frequência dos casos com e sem indicação e punção e suas classificações ACR TI-RADS	28
Tabela 11	Frequência dos casos relacionados à indicação de punção pelos critérios do ACR TI-RADS e seu resultados citológico	28

Tabela 12	Análise de Regressão Logística dos nódulos com e sem indicação de punção pelos critérios do ACR TI-RADS	29
Tabela 13	Distribuição das categorias ACR TI-RADS, conforme resultado da punção.....	30
Tabela 14	Distribuição da categoria ACR TI-RADS 5, conforme grupo dimensional e resultado da punção	31
Tabela 15	Distribuição da categoria ACR TI-RADS 4, conforme grupo dimensional e resultado da punção	31
Tabela 16	Distribuição da categoria ACR TI-RADS 3, conforme grupo dimensional e resultado da punção	31
Tabela 17	Tabulação cruzada de avaliação das classificações ACR TI-RADS entre os observadores 1 e 2.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
BI-RADS®	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CT	Câncer de Tireoide
OR	ODDS Ratio
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
TI-RADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Primário	10
2.2	Objetivos Secundários	10
3	MATERIAIS E MÉTODOS	11
3.1	Desenho do Estudo	11
3.2	Critérios de Inclusão	11
3.3	Critérios de Exclusão	12
3.4	Protocolos de Exame de Imagem, Punção e avaliação citológica	12
3.4.1	Ultrassonografia e classificação ecográfica do nódulo tireoidiano	12
3.4.2	Protocolo de Punção Aspirativa por Agulha Fina do nódulo tireoidiano.....	13
3.4.3	Protocolo do levantamento dos dados anatomopatológicos	13
3.5	Aspectos Éticos.....	13
3.6	Análise Estatística.....	14
3.7	Custos	16
4	RESULTADOS	17
4.1	Resultados Gerais	17
4.1.1	Dados epidemiológicos.....	17
4.1.2	Utilização da análise citológica x histológica como referência.....	17
4.2	Avaliação da Acurácia do Sistema ACR TI-RADS em um Centro Oncológico.....	18
4.3	Avaliação das Características Ecográficas Isoladamente	24
4.4	Avaliação de nódulos sem indicação de punção pela classificação ACR TI-RADS.....	27
4.5	Avaliação do ACR TI-RADS para nódulos subcentimétricos	29
4.6	Concordância Interobservador	31
5	DISCUSSÃO	33

6	CONCLUSÃO.....	37
7	REFERÊNCIAS.....	38

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de registro de dados

1 INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula em forma de ‘‘H’’ localizada na região cervical anterior, ântero lateralmente à traqueia, e que se estende do nível da quinta vértebra cervical à primeira vértebra torácica. Ela é formada por dois lobos laterais conectados por um istmo mediano; cerca de 40% da população tem um lobo piramidal que ascende do istmo em direção ao osso hioide. A irrigação dessa glândula é feita principalmente pelas artérias tireoideas superiores e inferiores, e mais raramente pode existir a artéria tireoidea ima. A drenagem venosa é feita por plexos venosos que se encontram na superfície da glândula e desembocam em três pares de veias: as veias tireoideas superiores e médias, que drenam nas veias jugulares internas e as veias tireoideas inferiores que drenam na veia braquiocefálica esquerda ¹. Histologicamente, a glândula tiroide é composta por células epiteliais foliculares em disposição anelar circundando o coloide, que contém hormônio tiroidiano estocado na glândula; esses dois componentes formam o folículo coloide. As células foliculares são metabolicamente ativas e retiram iodo da corrente sanguínea para síntese do hormônio tiroidiano. Entre os folículos coloides, há células parafoliculares, ou células C, que secretam calcitonina, hormônio que reduz os níveis de cálcio sanguíneo ². O papel do hormônio tiroidiano (T3 e T4) é a regulação do metabolismo, com importante papel no crescimento e desenvolvimento. A patologia tiroidiana consiste basicamente de condições que acometem difusamente a glândula, podendo causar hipo ou hiper estimulação da função glandular, gerando hipo ou hipertireoidismo; e as condições que levam à alteração glandular focal, gerando os nódulos tiroidianos, que por sua vez podem ser benignos (derivados de processos hiperplásicos ou corresponder a uma neoplasia benigna) ou malignos ³.

A prevalência de nódulos tiroidianos ao exame clínico é estimada em cerca de 2 a 6%; subindo para 19 a 68% aos estudos de ultrassonografias e de 8 a 65% em autópsias ^{4,5}. Há também grandes diferenças na frequência deles entre sexo e idade: os estudos epidemiológicos apontam a prevalência de nódulos palpáveis em aproximadamente 5% das mulheres e 1% dos homens que vivem nas regiões iodo suficientes do mundo, com maiores frequências em idosos ^{6,7}. A real importância clínica dos nódulos da tireoide está na necessidade de exclusão do câncer de tireoide (CT) ⁶.

Desde 1970, crescentes taxas de incidência de CT vêm sendo observadas pelos diversos países do mundo, ao longo dos anos ⁸; de forma que se projeta que o CT será o quarto câncer

mais comum até 2030 ⁹. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), as estimativas brasileiras são de 13780 casos novos em 2020, sendo 1830 homens e 11950 mulheres ¹⁰.

Em todo o mundo, tal tendência de aumento de incidência tem sido amplamente atribuída ao carcinoma papilífero, em detrimento dos demais subtipos histológicos ^{4,6}. Outro importante aspecto é aumento da incidência do carcinoma micropapilífero da tireoide, que são os carcinomas com dimensões de 1,0 cm ou menos ⁹, referido como principal causa do aumento de incidência do CT em países como Coreia do Sul e Estados Unidos ⁵. Embora haja certa discordância entre os autores à cerca dos fatores motivadores do aumento de incidência do CT, a maior parte concorda que o aumento da detecção dos nódulos tiroidianos pelos métodos radiológicos, desde a introdução da ultrassonografia nos anos 1980, e sua subsequente ampla disponibilização, bem como a detecção como achado incidental em outras modalidades de imagem, foram os principais responsáveis pela incidência crescente do CT ^{4,8}. Não houve, entretanto, uma elevação concomitante tão significativa na mortalidade pelo CT ^{4,11}.

Nesse contexto, o conceito de *overdiagnosis* do câncer de tireoide, que descreve uma situação em que são detectados tumores tiroidianos que não trariam quaisquer sintomas ou impacto na morbidade ou mortalidade do indivíduo vem ganhando importância, pois representa parcela crescente dos novos diagnósticos de CT ^{4,11,12}.

A maioria dos nódulos tiroidianos é benigna, e até os nódulos malignos, especialmente os de dimensões até 1,0 cm, frequentemente exibem comportamento indolente ou não agressivo, como evidenciado por estudos com seguimento de longo prazo, em que não houve diferença significativa entre o desfecho de pacientes com carcinomas comprovados por biópsia com dimensões inferiores a 1,0 cm que foram submetidos à tireoidectomia e o daqueles que foram acompanhados sem intervenção cirúrgica ^{9,12}. Desse modo, nem todos os nódulos requereriam punção ou cirurgia, propondo-se inclusive a conduta de vigilância ativa em casos específicos ^{4,9}.

A ultrassonografia é superior às outras modalidades de imagem na detecção e caracterização de nódulos tiroidianos, porém seus achados são frequentemente inespecíficos para determinação definitiva de sua natureza ^{4,6}. Atualmente, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com estudo citopatológico é o método mais prático e efetivo para determinar se o nódulo é maligno ou necessitará de cirurgia para o diagnóstico definitivo ¹³.

A partir de 2007, a classificação Bethesda para PAAF de nódulos tiroidianos propôs a categorização dos diagnósticos citológicos, partindo dos nódulos com análises não diagnósticas aos malignos ¹³. A grande vantagem da ampla utilização do Sistema Bethesda como meio normativo de classificação de citologia tiroidiana é o estabelecimento do risco de malignidade

e de conduta para cada uma das categorias. Seu objetivo é padronizar os laudos de citologia tireoidiana e facilitar a comunicação dos resultados entre os patologistas e clínicos ^{13,14}.

Desde sua implementação, tem sido demonstrado que o Sistema Bethesda aumentou a qualidade dos laudos de citologia de punção aspirativa de nódulos tireoidianos, reduzindo diagnósticos ambíguos e diminuindo as cirurgias por lesões benignas ^{6,14}. Em 2017, este sistema foi revisado, sendo incorporados novos conhecimentos no campo da patologia tireoidiana. São eles: a recomendação de testagem molecular juntamente ao exame citopatológico em casos indeterminados; e a discussão sobre o impacto da nova entidade “neoplasia folicular de tireoide não invasiva com características nucleares papilíferas (NIFTP)” nos diagnósticos citológicos ¹⁴. O resultado citopatológico é classificado em seis categorias diagnósticas, estimando o risco de malignidade e dando recomendações específicas para o manejo clínico em cada categoria, de acordo com a Tabela 1.

A utilização do sistema Bethesda, desde sua primeira versão em 2007, para classificação das amostras dos nódulos tireoidianos levou a diagnósticos citológicos mais precisos e universais ^{14,15,16,17}, com a vantagem adicional de predição de risco de malignidade para cada categoria, o que permite melhor planejamento de conduta pelo médico assistente. Tal sistema apresentou adequado valor diagnóstico, em um dos estudos que avaliou o Sistema Bethesda, comparando com a histologia, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica encontrados foram 72,4%, 94,3%, 84%, 89,2% e 87,9%, respectivamente ¹⁵, valores comparáveis com outras referências ^{17,18}.

Tabela 1 - Categorias Diagnósticas recomendadas pelo Sistema Bethesda 2017.

Categoria	Risco de Malignidade	Diagnóstico
I	Risco de malignidade de 5% a 10%	Não diagnóstica ou insatisfatória Apenas fluido de cisto Espécime virtualmente acelular Outro (sangue obscurecendo, artefato de coagulação, etc.)
II	Risco de malignidade de 0% a 3%	Benigno Consistente com nódulo benigno folicular (inclui nódulo adenomatoide, nódulo coloide, etc.). Consistente com tireoidite linfocítica (Hashimoto) se contexto clínico adequado Consistente com tireoidite granulomatosa (subaguda) Outro
III	Risco de malignidade de 10% a 30%	Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado
IV	Risco de malignidade de 25% a 40%	Neoplasia folicular ou suspeita para neoplasia folicular Especificar se tipo células Hürthle (oncocítico).
V	Risco de malignidade de 50% a 75%	Suspeito para malignidade Suspeito para carcinoma papilífero Suspeito para carcinoma medular Suspeito para carcinoma metastático Suspeito para linfoma Outro
VI	Risco de malignidade de 97% a 99%	Maligno Carcinoma papilífero Carcinoma pouco diferenciado Carcinoma medular Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas Carcinoma com características mistas (especificar) Carcinoma metastático Linfoma não Hodgkin Outro

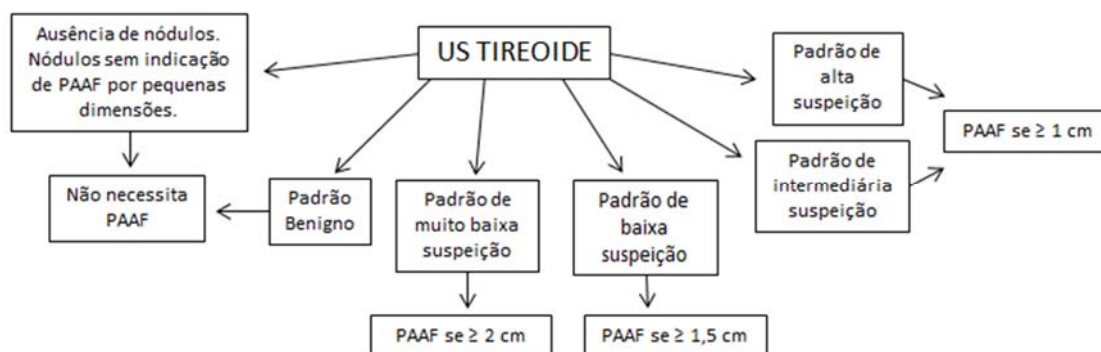
Fonte: Modificada de Cibas e Ali ¹⁴.

A avaliação de reprodutibilidade do sistema tem evidenciado boa concordância entre os citopatologistas ¹⁶, sobretudo quando considerada a comparação com a metodologia de avaliação prévia baseada em reconhecimento de padrão, dividindo as lesões em “tipicamente benignas” e “tipicamente malignas” ¹⁸.

Tendo em vista a alta prevalência de nódulos tireoidianos na população e os passos necessários para a determinação de sua natureza, eles representam importante custo ao Sistema de Saúde, além de despertarem ansiedade nos pacientes por eventual malignidade ⁴. Sendo assim, é inviável ao Sistema de Saúde a aplicação desses passos diagnósticos, de

ultrassonografia e PAAF com análise citológica para todos os nódulos tireoidianos encontrados. Daí surge necessidade de um método confiável e não invasivo para identificar os nódulos que não prescindem a PAAF, baseando-se na sua real probabilidade de malignidade biologicamente significativa, com base em características ultrassonográficas ¹³.

A literatura sobre a caracterização ecográfica do nódulo tireoidiano é extensa, com várias organizações profissionais propondo estratificações de risco. Segundo recomendações da *American Thyroid Association* (ATA) de 2015, os nódulos que devem ser investigados com PAAF são: nódulos maiores que 1,0 cm com padrão ultrassonográfico de alta (risco de malignidade maior que 70% a 90%) ou intermediária suspeição (risco de malignidade de 10% a 20%); nódulos maiores que 1,5 cm com padrão ultrassonográfico de baixa suspeição (risco de malignidade de 5% a 10%) e nódulos maiores que 2,0 cm com um padrão ultrassonográfico de muito baixa suspeição (risco de malignidade menor ou igual a 3%). Nódulos que não necessitam de investigação com PAAF são aqueles com nenhum dos critérios descritos acima ou os puramente císticos (risco de malignidade menor ou igual a 1%), conforme ilustrado em formato de fluxograma da Figura 1.



Fonte: Modificada Haugen et al. ⁶

Figura 1 - Tradução do Algoritmo para avaliação e conduta de pacientes com nódulos tireoidianos, baseado nas características ultrassonográficas, segundo a ATA 2015.

Dentre os padrões ultrassonográficos suspeitos estão: presença de microcalcificações, hipoeogenicidade do nódulo relativamente ao parênquima glandular adjacente, margens irregulares e nódulos mais altos do que largos, na visão ultrassonográfica transversa. Os casos de nódulos tireoidianos com fortes fatores de risco clínicos para câncer de tireoide, incluindo imobilidade a deglutição, dor, tosse, alteração da voz, aumento dimensional do nódulo, linfadenopatia, história de radioterapia na infância ou história familiar de câncer tireoidiano,

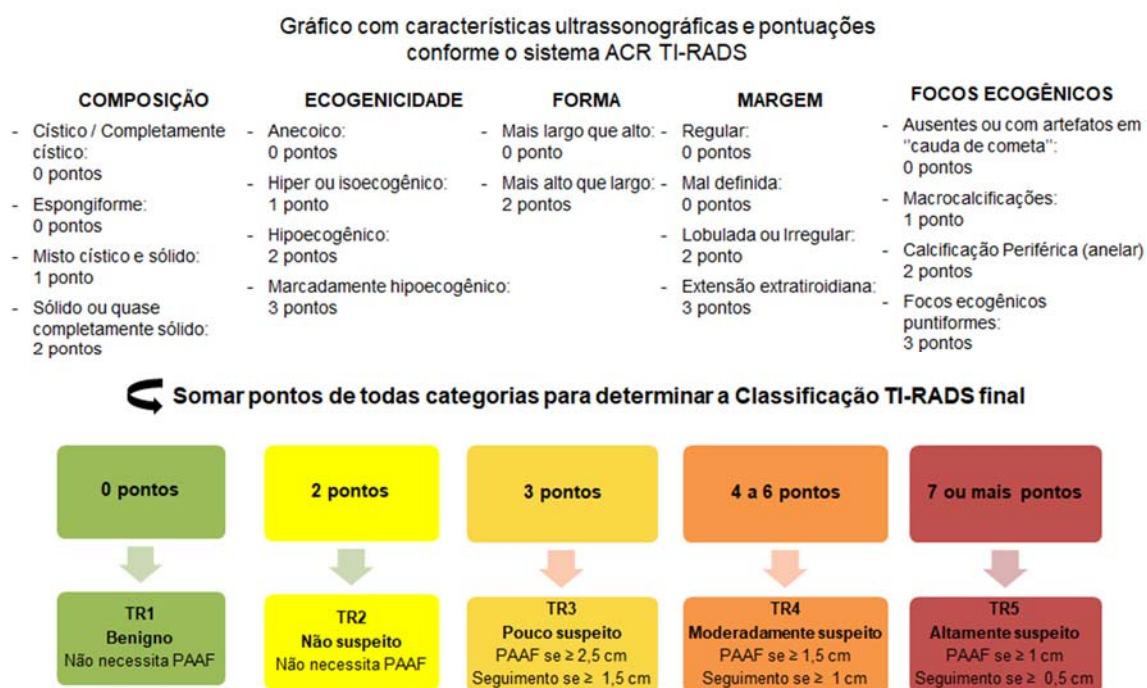
podem ser investigados com PAAF mesmo com tamanho menor do que o preconizado, e independente de seu padrão ultrassonográfico ⁶.

Certas características ultrassonográficas são mais ou menos relacionadas à malignidade nos nódulos tireoidianos; entretanto a acurácia diagnóstica de cada característica isoladamente é limitada, havendo ainda substancial variação entre diferentes observadores no reconhecimento e descrição das características da lesão ¹⁹.

Para aumentar a acurácia e melhorar a padronização do método ultrassonográfico no contexto dos nódulos tireoidianos, outros sistemas classificatórios foram denominados *Thyroid Imaging Reporting and Data System-TIRADS*, baseados no modelo já consolidado para lesões mamárias, o ACR BI-RADS®. Destacaram-se os sistemas *TIRADS* por Horvath et al. ²⁰ e por Kwak et al. ²¹. Há ainda *Guidelines* propostos pela Sociedade Coreana de Radiologia Tireoidiana (K-TIRADS) e pela Associação Europeia de Tireoide (EU-TIRADS) ^{5,22}.

A abundância, complexidade e falta de congruência de todos os sistemas até então existentes, limitou sua ampla adoção pela comunidade de ultrassonografia e inspirou a criação em 2015, por comitês unidos pelo *American College of Radiology-ACR*, de padronização da terminologia para o relatório ultrassonográfico, com o TI-RADS da ACR ². Tinha como objetivo recomendações baseadas em evidência para o manejo de nódulos tireoidianos, utilizando características ultrassonográficas bem definidas ou termos que possam ser aplicados a qualquer lesão tireoidiana ⁴.

Desta forma, foi desenvolvido um “léxico” ultrassonográfico, com posterior estratificação de risco. Após diversas revisões, emergiram seis características para avaliação discriminatória do nódulo: composição, ecogenicidade, forma, tamanho, margens e focos ecogênicos. De acordo com o sistema TI-RADS proposto pelo ACR, as lesões são classificadas em categorias, de acordo com a porcentagem de malignidade, com recomendações de conduta, conforme o gráfico da Figura 2. A PAAF é recomendada para nódulos maiores ou iguais a 1,0 cm altamente suspeitos, assim como o recomendado pela ATA. Porém, diferentemente desta última, para nódulos moderadamente suspeitos, a PAAF está indicada para nódulos maiores ou iguais a 1,5 cm e para os pouco suspeitos quando de 2,5 cm ou mais ⁴



Fonte: Modificada de Tessler et al. ⁴

Figura 2 - Tradução do gráfico de diagnóstico e recomendação de conduta baseado no ACR TI-RADS 2017.

O comitê do ACR TI-RADS levou em consideração os fatos acima mencionados de aumento da detecção, diagnóstico e tratamento do CT, bem como a falta de melhora nos desfechos de longo prazo em casos de CT indolentes ^{4,9}. O algoritmo foi desenhado no intuito de identificar cânceres clinicamente significativos, evitando então o *overdiagnosis*. Com as recomendações de seguimento dos nódulos com características moderadamente suspeitas e altamente suspeitas com dimensões iguais ou superiores a 1,0 cm e 0,5 cm, respectivamente, o comitê do ACR-TI-RADS espera mitigar a possibilidade de malignidades significativas não serem detectadas ^{4,23}.

Até o momento a maioria dos estudos avaliaram as versões anteriores do TIRADS e a classificação proposta pelo ATA, com alguns estudos mais recentes incluindo o ACR TI-RADS na sua avaliação da eficácia na determinação de quais nódulos deveriam ser encaminhados para punção e análise citológica ²⁴⁻³¹. No geral, tem sido demonstrada boa acurácia do sistema na literatura, inclusive quando comparado a outros métodos de categorização. Há superioridade, sobretudo em especificidade e redução do número de punções desnecessárias, do ACR TI-RADS, um algoritmo baseado num somatório de pontuações por característica ultrassonográfica, comparativamente a métodos, baseados em padrões predeterminados de imagem, como o sistema proposto pela ATA ^{6,24,25}. Uma grande vantagem do sistema de

pontuação é que ele pode ser aplicado mais universalmente do que os baseados em padrões de imagem, uma vez que nestes últimos, usualmente há nódulos não classificáveis, pela ausência de um padrão pré definido para ele ^{4,25} Outra vantagem foi a redução do número de punções desnecessárias pelo algoritmo proposto pelo ACR. O custo dessas vantagens foi uma sensibilidade menor quando comparada aos estudos baseados em padrões de imagem, como o ATA ^{4,24,25,26}. A Tabela 2 mostra a avaliação do ACR TI-RADS na literatura.

Foi avaliado também o uso desse Sistema para classificação de nódulos com dimensão inferior a 1,0 cm, atestando a validade também nessa população de nódulos ^{27,28}. Os trabalhos concordam que as dimensões do nódulo não têm relação direta com o seu potencial de malignidade; inclusive, em um dos trabalhos os nódulos com diagnóstico maligno apresentaram média de tamanho inferior aos com diagnóstico benigno, o que, entretanto, deve ser decorrente do fato que nódulos com características menos suspeitas costumam ter indicação de punção, quando em dimensões maiores ²⁷.

Tabela 2 - Desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS nos diferentes trabalhos, na população geral dos nódulos ou em subgrupos dimensionais.

Artigo	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
<i>Gao et al 2019 (24)</i>					
Geral	81,6	79,7	88,7	68,9	80,9
≥ 1 cm	85,2	88,1	90,1	82,5	86,4
< 1 cm	78,3	57,1	87,4	40,1	73,9
<i>Ha et al 2018 (29)</i>					
≥ 1 cm	80,2	68,9	34,9	94,4	70,8
< 1 cm	82,4	67,5	73,5	77,9	75,3
<i>Ha et al 2018 (26)</i>					
Geral	74,7	67,3	40,2	90,1	69,0
<i>Ruan et al 2018 (25)</i>					
Geral	96,7	77,3	73,3	97,3	84,9

Um estudo brasileiro avaliou o sistema de categorização TIRADS 2011 proposto por Kwak, sugerindo boa acurácia na sua casuística ³². Até o momento de redação desta tese, não haviam sido publicados trabalhos brasileiros avaliando a acurácia do algoritmo proposto pelo ACR TI-RADS.

Em relação à concordância entre diferentes observadores na avaliação específica do sistema ACR TI-RADS, destacamos um trabalho que comparou tal concordância em cinco diferentes *Guidelines*, incluindo o do ACR ¹⁹. No geral, foi evidenciado que a definição do risco de malignidade por um conjunto de características ultrassonográficas em detrimento de

características isoladas reduz a variação entre diferentes observadores ¹⁹. Especificamente neste trabalho, a concordância entre dois examinadores com o mesmo nível de experiência, em relação à classificação final foi moderada para nódulos de quaisquer dimensões, e substancial para nódulos maiores que 1,0 cm; com maiores índices após uma sessão de treinamento dos observadores. Com relação à indicação de punção ou não a concordância entre observadores foi substancial ¹⁹.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Este trabalho teve como objetivo primário avaliar a acurácia da mais recente classificação morfológica ultrassonográfica dos nódulos tireoidianos (ACR TI-RADS – 2017) na casuística de um centro oncológico, usando como método padrão ouro o diagnóstico citopatológico (segundo o Sistema Bethesda) da punção aspirativa por agulha fina.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar isoladamente cada característica ultrassonográfica da classificação ACR TI-RADS com sua predição de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade.
- Avaliar a acurácia do sistema ACR TI-RADS em nódulos que, segundo este Sistema, não necessitariam de punção (e cuja biópsia foi realizada mesmo assim).
- Avaliar a acurácia do sistema ACR TI-RADS em nódulos centimétricos e subcentimétricos.
- Avaliar a concordância da classificação ACR TI-RADS entre dois radiologistas experientes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, retrospectivo, unicêntrico, em que os casos de nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa por agulha fina de janeiro a dezembro de 2018, obtidos por meio do banco de dados, fornecido pelo Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, foram reavaliados quanto ao seu aspecto ultrassonográfico.

As punções foram solicitadas, de acordo com critérios do médico assistente do paciente. Por se tratar de um serviço oncológico e, à época, não haver um fluxo institucional estabelecido para indicação de punção, a maioria dos nódulos tireoidianos detectados em estudos de imagem foram submetidos à punção aspirativa.

Os aspectos ultrassonográficos de tais casos foram reclassificados de acordo com a classificação ACR TI-RADS 2017 ², foram avaliadas, também, as características isoladas utilizadas no sistema classificatório (Anexo 1). Uma parcela dos nódulos tireoidianos do estudo foi reclassificada por um segundo radiologista, no intuito de avaliar, a concordância entre observadores diferentes do sistema avaliado.

As imagens dos nódulos do dia da punção aspirativa estão armazenadas no sistema de arquivamento digital do A.C.Camargo Cancer Center (*Picture Archiving and Communication System-PACS*). A partir desta classificação, os nódulos foram correlacionados com seus diagnósticos citológicos obtidos, de acordo com o Sistema Bethesda 2017. A avaliação ultrassonográfica dos nódulos tireoidianos, conforme o sistema ACR TI-RADS foi cega em relação ao resultado citopatológico.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos, neste estudo, os pacientes presentes no banco de dados fornecido pelo Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, submetidos à punção aspirativa por agulha fina neste serviço, entre janeiro e dezembro de 2018, e cujas imagens dos exames ultrassonográficos estavam disponíveis no sistema PACS, e permitiram avaliação do nódulo tireoidiano.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes do banco de dados com ultrassonografias cujas imagens estavam indisponíveis no sistema PACS, incompletas ou com documentação que não permitiu avaliar propriamente o nódulo tireoidiano.

3.4 PROTOCOLOS DE EXAME DE IMAGEM, PUNÇÃO E AVALIAÇÃO CITOLÓGICA

3.4.1 Ultrassonografia e classificação ecográfica do nódulo tireoidiano

As ultrassonografias foram realizadas nos equipamentos Aplio 500 (Toshiba, Tóquio, Japão), IU 22 (Philips, Amsterdã, Holanda) e HD11 XE (Philips, Holanda), com transdutor apropriado para esse fim, linear, com frequência de 7,5 a 12 mHz, realizadas por profissionais experientes, com mínimo de 4 anos de experiência em hospital oncológico. As imagens dos estudos armazenadas no arquivo digital do hospital foram analisadas, retrospectivamente, por dois radiologistas um com 6 anos e outro com 16 anos de experiência em ultrassonografia, considerando as seguintes características do nódulo tireoidiano, conforme ficha de coleta de dados (Apêndice 1):

- ✓ Composição: cística / predominantemente cística; espongiforme; mista; sólida / predominantemente sólida; de avaliação limitada (pela presença de calcificações que formam sombra).
- ✓ Ecogenicidade: anecogênico; hiperecogênico / isoecogênico; hipoecogênico; marcadamente hipoecogênico; de avaliação limitada (pela presença de calcificações que formam sombra).
- ✓ Orientação: alto; largo.
- ✓ Dimensões: considerada a medida no maior eixo em milímetros.
- ✓ Margens: regulares; mal definidas; irregulares / lobuladas; extensão extratireoidiana.
- ✓ Focos ecogênicos: ausentes ou artefatos em cauda de cometa; puntiformes; macrocalcificações; calcificações periféricas.

3.4.2 Protocolo de Punção Aspirativa por Agulha Fina do nódulo tireoidiano

A punção é realizada por radiologistas guiada por aparelho de ultrassonografia (conforme as especificações técnicas no item anterior) para comprovação de adequada alocação da agulha no interior do nódulo. São utilizadas agulhas de 22 ou 23 gauges acoplada a seringa de 10 ml e citoaspirador; são realizadas inicialmente técnicas não aspirativas, seguida de aspiração com pressão negativa caso não haja saída de material. Para cada nódulo, pode ser colhido material, por meio de uma a três punções, a depender da avaliação da adequabilidade do material pela equipe de citopatologia do hospital.

Logo após a punção, são realizados esfregaços pela equipe de patologia, sendo metade destes corada com o método Panótico rápido (Labroclin, Paraná, Brasil) e submetida à avaliação rápida in loco para determinação de adequação do material obtido. A outra metade dos esfregaços é imediatamente fixada em etanol absoluto para posterior coloração com o método de Papanicolau e confecção de diagnóstico citológico final.

3.4.3 Protocolo do levantamento dos dados anatomopatológicos

A avaliação citológica dos nódulos foi realizada pelo grupo de citopatologia do A.C.Camargo Cancer Center, com avaliação das lâminas, segundo recomendações da última versão do Sistema Bethesda ¹⁰. Em casos operados, a correlação foi realizada com o exato nódulo que foi puncionado, com diagnóstico final proferido pela equipe de Patologia de Cabeça e Pescoço do Serviço de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pela última classificação da OMS ²⁹.

Utilizamos os dados histológicos para avaliar a acurácia da análise citológica no nosso centro oncológico, e justificar a utilização da citologia com a classificação BETHESDA como padrão ouro.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center, antes do início da coleta dos dados, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE, para esse grupo de pacientes, pois a coleta foi baseada na revisão de bancos de dados eletrônicos e de imagens do PACS (Anexo 1).

As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão e somente serão divulgadas de forma anônima, sendo preservada a privacidade dos sujeitos de pesquisa cujos dados serão coletados.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas a partir do banco de dados fornecido pelo Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center em planilha, utilizando o *software Microsoft Excel*. As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software StatisticalPackage for Social Science (SPSS)* na versão 20 (Chicago, IL, Estados Unidos).

Os nódulos com citologia Bethesda IV, V e VI foram considerados suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos, e considerados como desfecho positivo, uma vez que indicam cirurgia, pois na citologia não há como diferenciar as lesões foliculares neoplásicas malignas das benignas. Esse grupo foi considerado correspondente na análise histológica aos seguintes diagnósticos: adenoma folicular, adenoma folicular de Hurtle, carcinomas papilíferos, carcinoma folicular. Foram calculados sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia da citologia comparando com a histologia dos casos submetidos à cirurgia.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados, em que para as variáveis qualitativas a frequência absoluta (n) e relativa (%) foram reportadas, enquanto para as variáveis quantitativas as medidas de posição e dispersão, como média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão foram calculados.

Para avaliação dos critérios ACR TI-RADS, dividimos a amostra entre os pacientes que têm indicação de punção de acordo com as recomendações do sistema, que são os nódulos nas seguintes classificações: TR-3, com dimensões de 2,5 cm ou mais; TR-4, com dimensões de 1,5 cm ou mais e TR-5, com dimensões superiores a 1,0 cm. E os demais não teriam, pelo sistema, indicação de PAAF.

A taxa de punções desnecessárias para o diagnóstico de neoplasia / carcinoma de tireoide foi definida como o número de nódulos benignos entre os que têm indicação de punção pelos critérios ACR TI-RADS no total dos 1112 nódulos estudados, sendo calculada como percentagem.

Foram calculados sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia do sistema ACR TI-RADS, considerando a indicação ou não de punção, comparando como padrão ouro os resultados citológicos suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos e os resultados benignos. Dentro dessa comparação foram assim considerados:

- ✓ Verdadeiros positivos: os casos com indicação de punção e resultado citológico suspeito para neoplasia / malignidade ou malignos;
- ✓ Verdadeiros negativos: os casos sem indicação de punção e resultado citológico benigno/indeterminado;
- ✓ Falsos positivos: os casos com indicação de punção e resultado citológico benigno/indeterminado;
- ✓ Falsos negativos: os casos sem indicação de punção e resultado citológico suspeito para neoplasia / malignidade ou malignos.

Para os nódulos subcentimétricos, que independentemente de suas características não apresentam indicação de punção, a performance do sistema foi calculada utilizando os nódulos altamente suspeitos (TR5), como desfecho neoplásico / maligno, sendo assim considerados:

- ✓ Verdadeiros positivos: os casos altamente suspeitos (TR5) e com resultado citológico suspeito para neoplasia / malignidade ou malignos;
- ✓ Verdadeiros negativos: os casos não altamente suspeitos (classificação ACR TI-RADS diferente de TR5) e com resultado citológico benigno/indeterminado;
- ✓ Falsos positivos: os casos altamente suspeitos (TR5) e com resultado citológico benigno/indeterminado;
- ✓ Falsos negativos: os casos não altamente suspeitos (classificação ACR TI-RADS diferente de TR5) e com resultado citológico suspeito para neoplasia / malignidade ou malignos.

Foram utilizados testes estatísticos para correlação entre as variáveis, conforme indicação: para a correlação entre as variáveis foram utilizados os testes Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher para as frequências das variáveis categóricas.

Com o objetivo de identificar os possíveis fatores de risco para a ocorrência do desfecho, o modelo de regressão logística foi ajustado aos dados, em que a razão de chances (*Odds Ratio*) é a medida de associação de interesse. Inicialmente ajustamos um modelo de regressão logística simples considerando as variáveis independentes de interesse. Em algumas situações não foi possível estimar a OR de algumas variáveis, devido ao número pequeno de eventos. As variáveis significativas ou com importância clínica (mesmo não sendo significativas) no modelo de regressão logística simples foram selecionadas para o modelo de regressão logística múltipla.

Para avaliação da concordância entre observadores foi utilizado o coeficiente de concordância Kappa ponderado.

3.7 CUSTOS

Projeto retrospectivo onde as despesas com papelaria e cópias foram de responsabilidade do pesquisador.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS GERAIS

4.1.1 Dados epidemiológicos

Foram avaliados 1112 nódulos, de 803 pacientes, dos quais 639 foram mulheres (79,6%) e 164 homens (20,4%). Foram 543 (67,6%) pacientes com punção de um nódulo, e os demais, punção de mais de um nódulo, variando de 2 a 5 nódulos. A idade dos pacientes foi de 13 a 88 anos, com média de 52 anos.

4.1.2 Utilização da análise citológica x histológica como referência

Avaliamos a relação entre os resultados da análise citológica e os da análise histológica nos casos submetidos à cirurgia, no intuito de averiguar a sensibilidade e especificidade do exame citopatológico na detecção do carcinoma tireoidiano e justificar a utilização, neste trabalho, da avaliação citológica da punção como o padrão-ouro para avaliação do algoritmo ACR TI-RADS.

Foram submetidos à cirurgia 177 pacientes, com resultados anátomo-patológicos da peça cirúrgica disponíveis para um total de 237 nódulos (21,3% dos nódulos avaliados). Em ordem decrescente de frequência: 156 (65,8%) carcinomas papilíferos; 59 (24,9%) compatíveis com nódulo hiperplásico (coloide) / bócio multinodular; 10 (4,2%) adenoma folicular; 5 (2,1%) adenoma folicular de Hurtle; 5 (2,1%) tireoidite, 1 (0,4%) carcinoma folicular e 1 (0,4%) metástase de carcinoma de células claras renal.

Para essa análise foram excluídos os casos Bethesda I, por não serem diagnósticos, e, porque a conduta cirúrgica nesses casos baseou-se no resultado de eventual repetição da punção, ou na sua suspeição pelas características ultrassonográficas. Dessa forma ficamos com 228 nódulos para avaliar a acurácia diagnóstica da avaliação citológica.

Uma vez consideradas as classificações Bethesda IV, V e VI como suspeitas para neoplasia / malignidade, utilizamos os seus correspondentes na análise histológica para comparação: adenoma folicular, adenoma folicular de Hurtle, carcinomas papilíferos, carcinoma folicular e o caso de metástase de carcinoma de células claras renal. Os achados de Bethesda que não indicariam conduta cirúrgica prontamente, as classificações II e III, por não indicar conduta ativa, foram consideradas equivalentes às classificações histológicas de nódulo coloide / bócio multinodular e tireoidites.

A Tabela 3 é uma tabela 2 x 2, mostrando os casos suspeitos/malignos e não suspeitos para malignidade na avaliação citológica e sua correlação com resultados histopatológico benigno e lesões foliculares e malignas.

Tabela 3 - Tabulação dos resultados citológicos e histológicos

COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS CITOLOGICOS E HISTOLOGICOS		Avaliação cirúrgica	
		Não neoplásicas	Neoplásicas
Avaliação citológica	Não suspeitos para malignidade (Bethesda II e III)	54	32
	Malignos / suspeitos para neoplasia ou malignidade (Bethesda IV, V e VI)	7	135

Da tabela acima, é possível calcular para a análise citológica:

- 1 Sensibilidade: 80,8% (Intervalo de confiança de 74% - 86,5%);
- 2 Especificidade: 89,0% (Intervalo de confiança de 77,8% - 95,3%);
- 3 Valor preditivo positivo: 95,1% (Intervalo de confiança de 90,1% - 98,0%);
- 4 Valor preditivo negativo: 62,8% (Intervalo de confiança de 51,7% - 73,0%);
- 5 Acurácia: 82,9% (Intervalo de confiança de 77,4% - 87,5%).

Frente a ausência de resultados cirúrgicos para todos os nódulos, e a esses resultados de alta sensibilidade e especificidade da citopatologia como método inicial de avaliação dos nódulos tireoidianos, semelhante aos trabalhos publicados a cerca acurácia do Sistema Bethesda¹²⁻¹⁶, justificou-se o seu uso como padrão ouro para avaliação diagnóstica do sistema ACR-TIRADS.

4.2 AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DO SISTEMA ACR TI-RADS EM UM CENTRO ONCOLÓGICO

Foram analisados 1112 nódulos, com revisão de suas características radiológicas e correlação citopatológica. A distribuição dos nódulos de acordo com o *score* ACR TI-RADS foi conforme segue:

TR 1: 53 Nódulos (4,8%), dos quais 4 (7,5%) Bethesda I e 49 (92,5%) Bethesda II.

TR 2: 170 Nódulos (15,3%), dos quais 2 (1,2%) Bethesda I, 160 (94,1%) Bethesda II, 8 (4,7%) Bethesda III.

TR 3: 384 Nódulos (34,5%), dos quais 22 (5,7%) Bethesda I, 319 (83,1%) Bethesda II, 35 (9,1%) Bethesda III, 3 (0,8%) Bethesda IV, 3 (0,8%) Bethesda V, 2 (0,5%) Bethesda VI.

TR 4: 383 Nódulos (34,4%), dos quais 20 (5,2%) Bethesda I, 254 (66,3%) Bethesda II, 49 (12,8%) Bethesda III, 4 (1,0%) Bethesda IV, 20 (5,2%) Bethesda V, 36 (9,4%) Bethesda VI.

TR 5: 122 Nódulos (11,0%), dos quais 6 (4,9%) Bethesda I, 26 (21,3%) Bethesda II, 6 (4,9%) Bethesda III, 23 (18,9%) Bethesda V, 61 (50,0%) Bethesda VI.

Os nódulos com citologia Bethesda IV, V e VI foram considerados suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos, uma vez que indicam cirurgia.

Dentre os classificados como TR1 e TR2 não houve casos suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos; dentre os TR3, 2,1% de suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos; dentre os TR4, 15,6%, e entre os TR5 68,9% suspeitos para neoplasia / malignidade ou malignos (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos casos conforme classificação ACR TI-RADS e avaliação citológica

			Categoria ACR TI-RADS				
			TR 1	TR 2	TR 3	TR 4	TR 5
Resultado Citológico	Benigno	Contagem	53	170	374	323	38
		% dentro da categoria	100,0%	100,0%	97,4%	84,3%	31,1%
	Malignos / suspeito para neoplasia ou Malignidade	Contagem	0	0	10	60	84
		% dentro da categoria	0,0%	0,0%	2,6%	15,7%	68,9%

A taxa de suspeito para neoplasia / malignidade ou maligno foi crescente, conforme maior o score ACR TI-RADS. Utilizamos o modelo de Regressão logística, visando avaliar tal correlação, tendo como referência o critério ACR TI-RADS 3, e aumento da chance de suspeição de neoplasia/malignidade ou malignidade dos critérios TR4 e TR5. Uma vez que os TR1 e TR2 não apresentaram casos de suspeito para neoplasia / malignidade ou maligno em sua avaliação e o uso como referenciais pelo modelo de Regressão logística não foi possível. Ver Tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação do aumento da chance de suspeição de neoplasia/malignidade ou malignidade segundo o modelo de Regressão Logística, das categorias TR 4 e TR 5, utilizando o TR 3 como referência.

Classificação ACR TI-RADS		P	OR	95% C.I. para OR	
TR 3	Referência			Inferior	Superior
	TR 4	< 0,001	6,947	3,499	13,793
	TR 5	< 0,001	82,674	39,615	172,533

Dessa forma, foi evidenciado aumento da chance do desfecho suspeito para neoplasia/malignidade ou maligno nos subgrupos do TR 4 e TR 5 em relação ao TR 3 em cerca de 6,9 e 82,6 vezes, respectivamente, de forma estatisticamente significativa $p < 0,001$.

Seguem as Figuras 3 a 8 ilustrando exemplos da utilização dos critérios ACR TI-RADS.

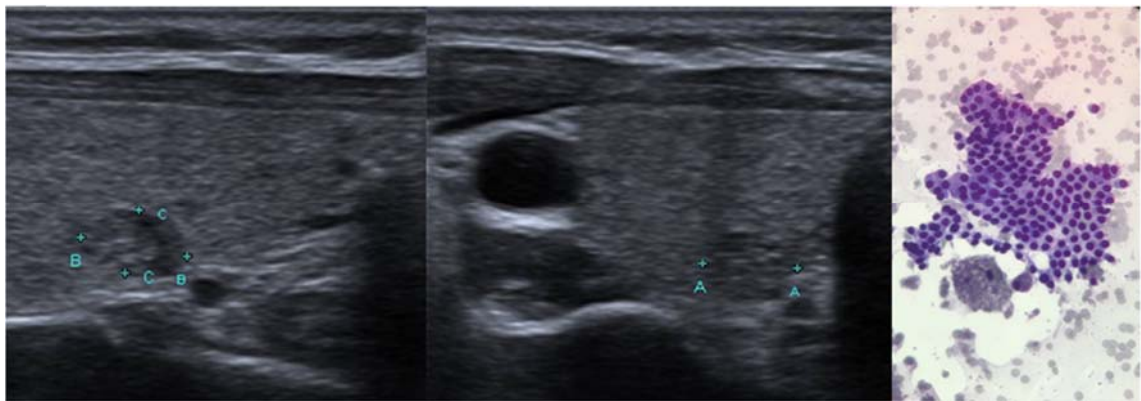


Figura 3 – Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR1. (a) Planos longitudinal (a) e transversal (b) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo espongiforme (ACR TI-RADS 1). Resultado citológico (c): Citologia benigna, compatível com nódulo colóide (Bethesda II)- Papanicolaou, 20x.

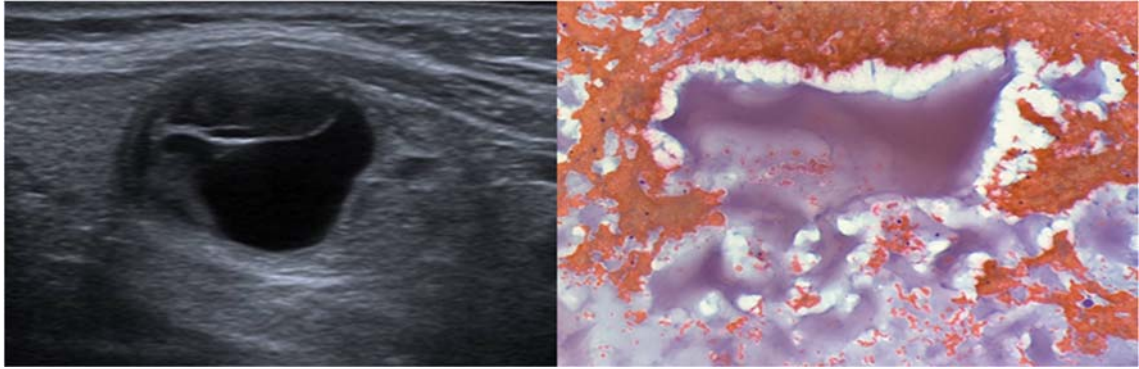


Figura 4 - Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR2. (a) Plano longitudinal (a) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo misto com componente sólido isoecogênico, largo, de margens regulares sem focos ecogênicos (ACR TI-RADS 2). Resultado citológico (b): Citologia benigna, compatível com nódulo colóide cístico (Bethesda II)- Papanicolaou, 20x.

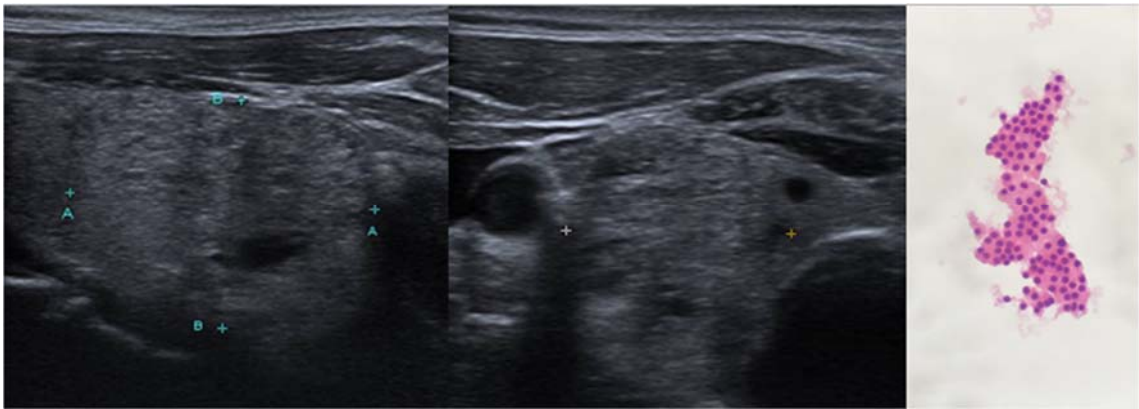


Figura 5 – Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR3. (a) Plano longitudinal (a) e transversal (b) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo predominantemente sólido, isoecogênico, largo, de margens mal definidas, sem focos ecogênicos (ACR TI-RADS 3). Resultado citológico (c): Citologia benigna, compatível com nódulo colóide (Bethesda II)- Papanicolaou, 20x.

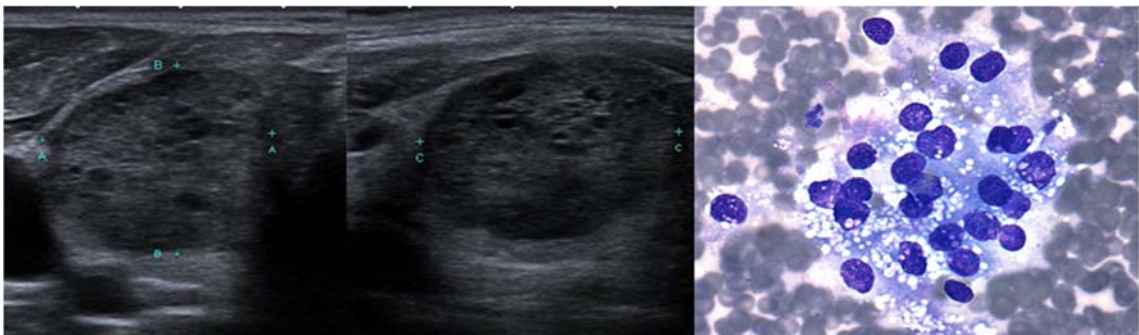


Figura 6 - Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR4. (a) Plano longitudinal (a) e transversal (b) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo sólido, marcadamente hipoeecogênico, largo, de margens regulares, sem focos ecogênicos (ACR TI-RADS 4). Resultado citológico (c): Citologia suspeita para carcinoma metastático (Bethesda V) Nota: Dentre os diagnósticos diferenciais, considerar a possibilidade de metástase de carcinoma de células claras renal. A imuno-histoquímica confirmou esta hipótese- Panótico, 40x.

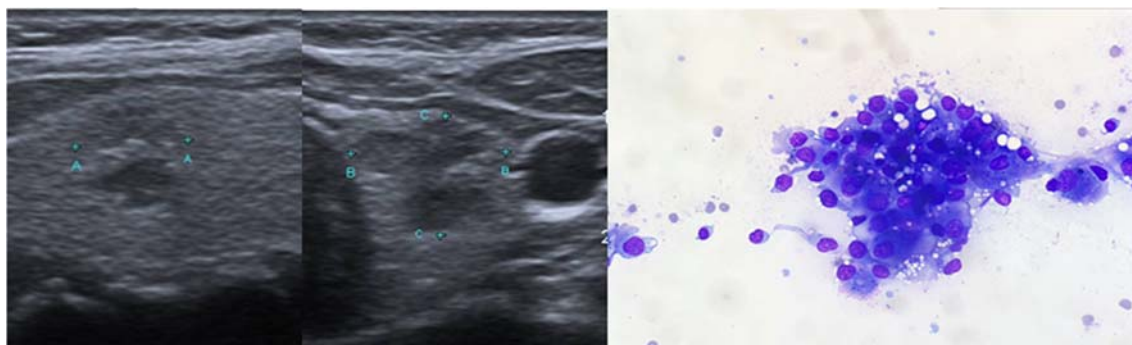


Figura 7 - Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR5. (a) Plano longitudinal (a) e transversal (b) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo sólido, hipoeecogênico, largo, de margens mal definidas, com focos ecogênicos (ACR TI-RADS 5). Resultado citológico (c): Citologia suspeita para carcinoma papilífero (Bethesda V). Panótico, 20x.

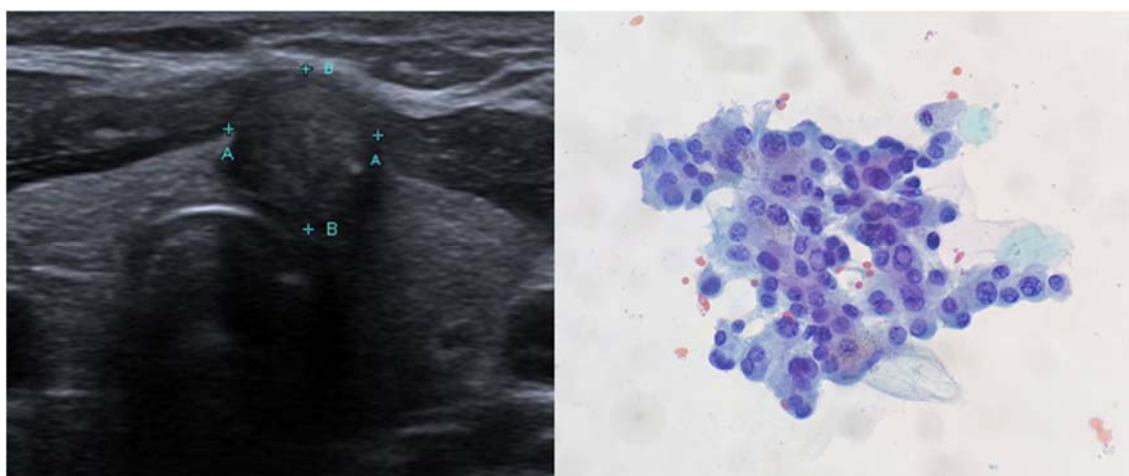


Figura 8 - Correlação da ultrassonografia e citologia para nódulo TR6. (a) Plano transversal (a) de ultrassonografia modo B, evidenciando nódulo sólido, hipoeecogênico, alto, de margens regulares, com focos ecogênicos e extensão extratiroidiana (ACR TI-RADS 5). Resultado citológico (b): Citologia compatível com carcinoma papilífero (Bethesda VI). Panótico, 40x.

Outra propriedade dos algoritmos de classificação dos nódulos tireoidianos avaliada é a taxa de punções desnecessárias para o diagnóstico de suspeito para neoplasia / malignidade ou maligno de tireoide, que é definida como o número de nódulos benignos / não suspeitos para neoplasia / malignidade entre os que têm indicação de punção pelos critérios ACR TI-RADS, no total dos 1112 nódulos estudados, sendo calculada como percentagem. Ver Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação dos nódulos com indicação de punção pelo ACR TI-RADS, com cálculo da taxa de punções desnecessárias.

Indicação de PAAF pelo ACR TI-RADS	Resultados Benignos / não neoplásicos	Resultados malignos ou suspeitos para neoplasia / malignidade	Taxa de Punções desnecessárias
223	160	63	160/1112 = 14,38%

Na nossa casuística a taxa de punções desnecessárias de acordo com os critérios ACR TI-RADS seria de cerca de 14%, valor adequado para o objetivo da classificação.

Considerando que o algoritmo oferece indicações específicas para punção, baseadas nas características ecográficas e dimensão do nódulo, calculamos o desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS, baseado nestas indicações, comparando com a avaliação citológica. Neste cenário foram excluídos os casos Bethesda I, por serem inconclusivos. Vide distribuição dos casos, conforme a Tabela 7.

Tabela 7 - Tabela 2 x 2 avaliando indicação de punção e desfecho citológico.

COMPARAÇÃO ENTRE A INDICAÇÃO DE PUNÇÃO E O DESFECHO BASEADO NO RESULTADO CITOLÓGICO		Avaliação Citológica	
		Suspeitos para neoplasia / malignidade e malignos (Bethesda IV, V e VI)	Benignos / Não suspeitos para neoplasia / malignidade (Bethesda II e III)
Indicação de Punção pelo ACR TI-RADS	SIM	63	149
	NÃO	91	755

Da tabela acima, é possível calcular para a indicação de punção do ACR TI-RADS em relação à análise citológica:

- 1 Sensibilidade: 29,8% (Intervalo de confiança de 23,7% - 36,4%);
- 2 Especificidade: 89,2% (Intervalo de confiança de 87,0% - 91,3%);
- 3 Valor preditivo positivo: 40,9% (Intervalo de confiança de 33,1% - 49,1%);
- 4 Valor preditivo negativo: 83,5% (Intervalo de confiança de 80,9% - 85,9%);
- 5 Acurácia: 77,3% (Intervalo de confiança de 74,7% - 79,8%).

Considerando que os critérios dimensionais de punção segundo o sistema ACR TI-RADS só contempla nódulos com dimensão igual ou superior a 1,0 cm, foi encontrado o seguinte desempenho para o ACR TI-RADS nesse grupo de nódulos:

- 1 Sensibilidade: 77,3% (Intervalo de confiança de 66,2% - 86,2%);
- 2 Especificidade: 74,9% (Intervalo de confiança de 71,1% - 78,4%);
- 3 Valor preditivo positivo: 29,1% (Intervalo de confiança de 22,9% - 36,0%);

- 4 Valor preditivo negativo: 96,1% (Intervalo de confiança de 93,9% - 97,7%);
- 5 Acurácia: 75,2% (Intervalo de confiança de 71,7% - 78,5%).

Para os nódulos com dimensão inferior a 1,0 cm, grupo que não tem indicação de punção pelo sistema, foi utilizado o descritor de nódulos altamente suspeitos pelo algoritmo (TR5) como desfecho correlacionado à neoplasia / malignidade, obtendo os seguintes valores:

- 1 Sensibilidade: 58,2% (Intervalo de confiança de 46,6% - 69,2%);
- 2 Especificidade: 94,4% (Intervalo de confiança de 91,5% - 96,6%);
- 3 Valor preditivo positivo: 70,8% (Intervalo de confiança de 58,2% - 81,4%);
- 4 Valor preditivo negativo: 90,7% (Intervalo de confiança de 87,2% - 93,5%);
- 5 Acurácia: 87,6% (Intervalo de confiança de 84,1% - 90,6%).

4.3 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS ISOLADAMENTE

A avaliação de cada característica ultrassonográfica componente da classificação ACR TI-RADS isoladamente evidenciou:

De acordo com composição, foram 22 (2,0%) císticos ou predominantemente císticos, 37 (3,3%) nódulos espongiformes, 237 (21,3%) mistos (sólido e cístico), 18 (1,6%) de composição não determinável pela presença de calcificações / sombra acústica e 798 (71,8%) sólidos ou predominantemente sólidos. Os nódulos de composição espongiforme são diretamente classificados como categoria TR1, sem pontuações nas demais caracterizações.

De acordo com a ecogenicidade, foram 17 (1,5%) anecoicos; 535 (48,1%) hiperecogênico / isoecogênico; 18 (1,6%) de ecogenicidade não determinável pela presença de calcificações; 457 (41,1%) hipoecogênicos, e 48 (4,3%) marcadamente hipoecogênicos.

De acordo com a orientação, foram 1010 (90,8%) largos, ou paralelos à pele, e 65 (5,8%) altos, ou com o maior eixo de orientação perpendicular à pele, na incidência ecográfica transversal da glândula tiroide.

De acordo com as margens, foram 852 (76,6%) nódulos com margens regulares; 144 (12,9%) nódulos com margens mal definidas; 78 (7,0%) com margens lobuladas ou irregulares, e 1 (0,1%) com extensão extra tiroideana.

De acordo com a presença de focos ecogênicos no interior do nódulo, em 912 (82,0%) não havia calcificação ou eram focos com reverberação em cauda de cometa; 17 (1,5%) nódulos apresentaram calcificações periféricas / anelares; 55 (4,9%) apresentaram macrocalcificações, e 91 (8,2%) apresentaram focos ecogênicos puntiformes, sem reverberação.

A Tabela 8 mostra a distribuição dos nódulos, conforme seus descritores ultrassonográficos, mostrando diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre os potenciais de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade das categorias dentro de cada característica.

Tabela 8 - Frequência das características ultrassonográficas que compõem os descritores do ACR TI-RADS e seu diagnóstico citológico.

Características	Diagnóstico - punção			Taxa de Malignidade e suspeição para neoplasia ou malignidade (%)	P
	Benigno	Maligno	Total		
Composição:					
Predominantemente cístico ou espongiforme	58	1	59	1,7%	<0,01
Misto	234	4	238	1,7%	
Predominantemente sólido	666	149	815	18,3%	
Ecogenicidade					
Anecoico	53	0	53	0%	<0,01
Hiper ou isoecoico	529	24	553	4,3%	
Hipoecoico	356	102	458	22,3%	
Marcadamente hipoecoico	20	28	48	58,3%	
Morfologia					
Largo	931	116	1047	11,1%	<0,01
Alto	27	38	65	58,5%	
Margens					
Regulares ou mal definidas	940	93	1033	9,0%	<0,01*
Lobuladas ou irregulares	18	60	78	76,9%	
Extensão extra tireoidiana	0	1	1	100%	
Focos ecogênicos internos					
Ausentes ou cauda de cometa	870	82	952	8,6%	<0,01
Macrocalcificações	46	8	54	14,8%	
Calcificações anelares (periféricas)	12	5	17	29,4%	
Focos puntiformes	30	59	89	66,3%	

*Para todas as categorias foi utilizado teste do Qui quadrado, exceto para as margens em que foi usado o teste exato de Fisher.

As características que apresentaram maior taxa de malignidade/suspeição para neoplasia ou malignidade foram extensão extratireoidiana, com a ressalva da limitada avaliação pela restrição do número de casos a um; margens lobuladas ou irregulares, focos ecogênicos puntiformes no interior da lesão, e lesão mais alta que larga no eixo transversal.

A Tabela 9 mostra as *OR* (*Odds Ratio*), com sua respectiva significância (*P*) para cada descritor do modelo ACR TI-RADS, baseado no modelo de regressão logística simples e multivariada. Foi sempre utilizada como referência a característica com menor número de resultados suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos dentro do grupo; não podendo ser utilizado, porém, características sem casos com desfecho suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos; nesta última situação, de alguma característica apresentar o número de casos suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos igual a zero, foram somadas as duas categorias menos relacionadas a tal desfecho.

Tabela 9 - Análises de Regressão simples e multivariada das características ultrassonográficas, que compõem os descritores do ACR TI-RADS

Modelo de Regressão Simples					Modelo de Regressão Multivariada				
Descritores		Intervalo de Confiança			Descritores		Intervalo de Confiança		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	Inferior	Superior		<i>P</i>	<i>OR</i>	Inferior	Superior
Composição:					Composição:				
Predominantemente cístico ou espongiiforme	Referencia				Predominantemente cístico ou espongiiforme				
Misto	0,994	0,99	0,109	9,039	Misto	0,681	0,611	0,058	6,390
Predominantemente sólido	0,011	12,97	1,783	94,429	Predominantemente sólido	0,178	0,178	0,514	35,907
Ecogenicidade					Ecogenicidade				
Anecoico					Anecoico				
Hiper ou isoecoico	Referencia				Hiper ou isoecoico				
Hipoecoico	<0,001	6,95	4,370	11,048	Hipoecoico	<0,001	4,022	2,383	6,788
Marcadamente hipoecoico	<0,001	33,95	16,788	68,656	Marcadamente hipoecoico	<0,001	13,365	5,936	30,092
Morfologia					Morfologia				
Largo	Referencia				Largo				
Alto	<0,001	11,296	6,651	19,185	Alto	<0,001	7,488	4,009	13,985
Margens					Margens				
Regulares ou mal definidas	Referencia				Regulares ou mal definidas				
Lobuladas ou irregulares	<0,001	33,692	19,088	59,468	Lobuladas ou irregulares				
Extensão extra tireoidiana	1,0 *		0,00		Extensão extra tireoidiana				
Focos ecogênicos internos					Focos ecogênicos internos				
Ausentes ou cauda de cometa	Referencia				Ausentes ou cauda de cometa				
Macrocalcificações	0,126	1,845	0,842	4,042	Macrocalcificações	0,521	1,345	0,543	3,332
Calcificações anelares (periféricas)	0,006	4,421	1,520	12,857	Calcificações anelares (periféricas)	0,007	5,182	1,567	17,142
Focos puntiformes	<0,001	20,886	12,727	34,209	Focos puntiformes	<0,001	14,754	8,446	25,774

Tabela com análises de regressão simples e multivariada, utilizando como referências as características menos associadas à malignidade: Para o descritor composição, a referência foi “Predominantemente cístico e espongiiformes”; para ecogenicidade, “anecoico, hiper e isoecoicos”; para morfologia, “largo”; para margens, “regulares ou mal definidas”; para focos ecogênicos internos, “ausentes ou em cauda de cometa”.

* O descritor “margens” não pôde ser avaliado na análise multivariada, dado o pequeno número de eventos associado a uma de suas categorias (extensão extratireoidiana) só apresentou 1 caso, não apresentando então, representação estatística por não apresentar casos benignos.

Da tabela podemos extrair que a única categoria que aumentou significativamente a chance de suspeição para neoplasia ou malignidade / malignidade na característica composição foi o ser sólido / predominantemente sólido ($p = 0,01$). Em relação à ecogenicidade, casos hipoecogênicos ($p < 0,001$) ou marcadamente hipoecogênicos ($p < 0,001$) aumentaram significativamente à chance do desfecho suspeição para neoplasia ou malignidade / malignidade, comparativamente aos hiper e isoecogênicos. Os nódulos altos apresentaram maior chance de forma estatisticamente relevante ($p < 0,001$) de serem suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos. Margens lobuladas e irregulares apresentaram chance estatisticamente significativa ($p < 0,001$) de associação com desfecho maligno ou suspeito para neoplasia / malignidade. Em termos de calcificações, as calcificações anelares ($p = 0,006$) e focos ecogênicos ($p < 0,001$) aumentaram significativamente a chance de suspeição para neoplasia ou malignidade / malignidade

Da análise multivariada, aferimos que as características significativamente determinantes para suspeição para neoplasia ou malignidade / malignidade foram: hipoecogenicidade ($p < 0,001$) ou marcada hipoecogenicidade ($p < 0,001$), forma mais alta que larga ($p < 0,001$), calcificações anelares periféricas ($p = 0,007$) e focos ecogênicos puntiformes ($p < 0,001$).

4.4 AVALIAÇÃO DE NÓDULOS SEM INDICAÇÃO DE PUNÇÃO PELA CLASSIFICAÇÃO ACR TI-RADS

Dentro da nossa amostra de 1112 nódulos puncionados, 223 (20%) preencheram critérios para punção pelo ACR TI-RADS e 889 (80%) não apresentaram indicação de punção.

Os nódulos que têm indicação de punção, de acordo com as recomendações do sistema: TR-3, com dimensões de 2,5 cm ou mais; TR-4, com dimensões de 1,5 cm ou mais e TR-5, com dimensões superiores a 1,0 cm. E os demais não teriam, pelo sistema, indicação de PAAF. A distribuição dos nódulos da nossa casuística, de acordo com a indicação de punção pelo ACR TI-RADS e sua classificação final estão descritos, conforme a Tabela 10:

Tabela 10 - Tabela de frequência dos casos com e sem indicação e punção e suas classificações ACR TI-RADS.

		Indicação de Punção	
		Não	Sim
Categoria ACR TI-RADS	TR 1	53	0
	TR 2	170	0
	TR 3	330	54
	TR 4	282	101
	TR 5	54	68

A Tabela 11 mostra a distribuição dos nódulos, conforme indicação ou não de punção e o seu resultado citológico.

Tabela 11 - Frequência dos casos relacionados à indicação de punção pelos critérios do ACR TI-RADS e seu resultados citológico.

			Indicação de Punção		
			Não	Sim	Total
Resultado da punção	Benigno / não neoplásico	Contagem	798	160	958
		% dentro de Punção	89,8%	71,7%	86,2%
	Maligno / suspeito para neoplasia ou malignidade	Contagem	91	63	154
		% dentro de Punção	10,2%	28,3%	13,8%
P < 0,001	Total	Contagem	889	223	1112

Dos casos sem indicação de punção 91 (10,2%) foram suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos, sendo 10 casos TR3, 40 casos TR4 e 41 casos TR5.

Dentre os casos com indicação de punção, 63 (28,3%) foram suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos, sendo 20 casos TR4 e 43 casos TR5. Dentre os nódulos com indicação de punção dentro da categoria TR3 não houve nódulos com citologia suspeita para neoplasia ou malignidade / maligna, indicando que os 10 casos TR 3 com desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno apresentaram dimensão inferior a 2,5 cm

Utilizando o modelo de regressão logística, comparando os nódulos com e sem indicação pelos critérios ACR TI-RADS (critérios morfológicos e dimensionais), houve uma chance cerca de 3,4 vezes maior de suspeição para neoplasia ou malignidade / malignidade para os nódulos que preencheram a indicação de punção do que os que não preencheram tais critérios, conforme a Tabela 12.

Tabela 12 - Análise de Regressão Logística dos nódulos com e sem indicação de punção pelos critérios do ACR TI-RADS.

INDICAÇÃO DE PUNÇÃO ACR TI-RADS			95% C.I. para OR	
	<i>P</i>	<i>OR</i>	Inferior	Superior
NÃO	Referência	< 0,001		
SIM	< 0,001	3,453	2,401	4,966

4.5 AVALIAÇÃO DO ACR TI-RADS PARA NÓDULOS MENORES QUE 1,0 CM

Levantaram-se 448 (40,3% do total) nódulos pequenos, com dimensões menores do que 1,0 cm, com distribuição, segundo os critérios ACR TI-RADS e seus resultados citológicos, conforme segue:

TR1: 29 (6,5% dos nódulos pequenos): dos quais 2 (6,9%) foram classificados como Bethesda I, e 27 (93,1%) Bethesda II. Sem outros resultados.

TR2: 48 (10,7% dos nódulos pequenos): dos quais 1 (2,1%) foram classificados como Bethesda I; 45 (93,8%) Bethesda II; e 2 (4,2%) Bethesda III.

TR3: 122 (27,2% dos nódulos pequenos): dos quais 10 (8,2%) foram classificados como Bethesda I; 98 (80,3%) Bethesda II; 10 (8,2%) Bethesda III; 2 (1,6%) Bethesda IV, e 2 (1,6%) Bethesda VI.

TR4: 181 (40,4% dos nódulos pequenos): dos quais 11 (6,1%) foram classificados como Bethesda I; 117 (64,6%) Bethesda II; 24 (13,3%) Bethesda III; 2 (1,1%) Bethesda IV; 8 (4,4%) Bethesda V, e 19 (10,5%) Bethesda VI.

TR5: 68 (15,2% dos nódulos pequenos): dos quais 3 (4,4%) foram classificados como Bethesda I; 16 (23,5%) Bethesda II; 3 (4,4%) Bethesda III; 47 (25,0%) Bethesda V, e 29 (42,6%) Bethesda VI.

Já dentre os maiores ou iguais a 1,0 cm, foram levantados 664 (59,7% do total) nódulos, com a seguinte distribuição segundo os critérios ACR TI-RADS e seus resultados citológicos:

TR1: 24 (3,6% dos nódulos de 1,0 cm ou mais): dos quais 2 (8,3%) foram classificados como Bethesda I, e 22 (91,7%) Bethesda II. Sem outros resultados.

TR2: 122 (18,4% dos nódulos de 1,0 cm ou mais): dos quais 1 (0,8%) foram classificados como Bethesda I; 115 (94,3%) Bethesda II; e 6 (4,9%) Bethesda III.

TR3: 262 (39,4% dos nódulos de 1,0 cm ou mais): dos quais 12 (4,6%) foram classificados como Bethesda I; 220 (84,0%) Bethesda II; 24 (9,2%) Bethesda III; 2 (1,0%) Bethesda IV, 3 (1,1%) Bethesda V e 1 (0,4%) Bethesda VI.

TR4: 202 (30,4% dos nódulos de 1,0 cm ou mais): dos quais 9 (4,5%) foram classificados como Bethesda I; 137 (67,8%) Bethesda II; 25 (12,4%) Bethesda III; 2 (1,0%) Bethesda IV; 12 (5,9%) Bethesda V, e 17 (8,4%) Bethesda VI.

TR5: 54 (8,1% dos nódulos de 1,0 cm ou mais): dos quais 3 (5,6%) foram classificados como Bethesda I; 10 (18,5%) Bethesda II; 3 (5,6%) Bethesda III; 6 (11,1%) Bethesda V, e 32 (59,3%) Bethesda VI.

A Tabela 13 sumariza os resultados descritos:

Tabela 13 - Distribuição das categorias ACR TI-RADS, conforme resultado da punção

Tamanho	Resultado citológico	CLASSIFICAÇÃO ACR TI-RADS					Total	
		1	2	3	4	5		
<10mm	Benigno / não	Contagem	29	48	118	152	22	368
	suspeito para	% dentro da categoria	100,0%	100%	96,7%	84,0%	32,4%	82,1%
	neoplasia							
	Maligno /	Contagem	0	0	4	29	46	80
≥10mm	suspeito para	% dentro da categoria	0,0%	0,0%	3,3%	16,0%	67,6%	17,9%
	neoplasia ou							
	malignidade							
	Benigno / não	Contagem	24	122	256	171	16	589
≥10mm	suspeito para	% dentro da categoria	100,0%	100,0%	97,7%	84,7%	29,6%	88,7%
	neoplasia							
	Maligno /	Contagem	0	0	6	31	38	75
	suspeito para	% dentro da categoria	0,0%	0,0%	2,3%	15,3%	70,4%	11,3%
≥10mm	neoplasia ou							
	malignidade							

Na avaliação do desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno dentro de cada categoria ACR TI-RADS entre os dois grupos de dimensões do nódulo, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos subgrupos. Nos subgrupos TR 1 e TR 2 não houve casos suspeitos para neoplasia ou malignidade / malignos em nenhum dos grupos. Seguem as Tabelas 14 a 16 das categorias TR 3, TR4 e TR5:

Tabela 14 - Distribuição da categoria ACR TI-RADS 5, conforme grupo dimensional e resultado da punção

CATEGORIA: ACR TI-RADS 5		<10mm	>=10mm	Qui quadrado
Benigno / não suspeito para neoplasia	Contagem	22	16	$p = 0,747$
	% dentro do grupo	32,4%	29,6%	
Maligno / suspeito para neoplasia ou malignidade	Contagem	46	38	
	% dentro do grupo	67,6%	70,4%	

Tabela 15 - Distribuição da categoria ACR TI-RADS 4, conforme grupo dimensional e resultado da punção

CATEGORIA ACR TI-RADS 4		<10mm	>=10mm	Qui quadrado
Benigno / não suspeito para neoplasia	Contagem	152	171	$p = 0,856$
	% dentro do grupo	84,0%	84,7%	
Maligno / suspeito para neoplasia ou malignidade	Contagem	29	31	
	% dentro do grupo	16,0%	15,3%	

Tabela 16 - Distribuição da categoria ACR TI-RADS 3, conforme grupo dimensional e resultado da punção

CATEGORIA ACR TI-RADS 3		<10mm	>=10mm	Teste exato de Fisher
Benigno / não suspeito para neoplasia	Contagem	118	256	$p = 0,732$
	% dentro do grupo	96,7%	97,7%	
Maligno / suspeito para neoplasia ou malignidade	Contagem	4	6	
	% dentro do grupo	3,3%	2,3%	

Com base nas tabelas, não houve estatisticamente significativa nas chances de desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno na mesma categoria ACR TI-RADS entre nódulos menores que 1,0 cm e nódulos maiores que 1,0 cm, com acurácia semelhante do sistema ACR-TIRADS para nódulos maiores e menores a 1,0 cm de diâmetro.

4.6 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR

Dois radiologistas, cegos à avaliação inicial e ao diagnóstico citológico, avaliaram as características ultrassonográficas de 563 nódulos tireoidianos (50,6%). Foi avaliada a concordância em relação ao ACR TI-RADS final e em relação aos critérios isolados. A avaliação de concordância foi feita pelo índice Kappa (κ), cujos valores expressam concordância da seguinte forma:

$\kappa < 0$: Não existe concordância.

κ : 0 – 0,20: Concordância mínima.

κ : 0,21 – 0,40: Concordância razoável.

κ : 0,41 – 0,60: Concordância moderada.

κ : 0,61 – 0,80: Concordância substancial.

κ : 0,81 – 1,0: Concordância perfeita.

Dentre as características isoladas, de acordo com suas pontuações para o escore ACR TI-RADS, a composição apresentou índice κ de 0,769; ecogenicidade de 0,732; orientação de 0,749; margens de 0,649; focos ecogênicos internos de 0,770.

Na combinação do escore ACR TI-RADS final o κ foi de 0,777, indicando substancial concordância entre dois observadores diferentes, conforme dados da Tabela 17.

Tabela 17 - Tabulação cruzada das avaliações das classificações ACR TI-RADS entre os observadores 1 e 2

ACR TI-RADS (Observador 1) X ACR TI-RADS (Observador 2)						
		Observador 2: Classificação ACRTI-RADS				
		TR 1	TR 2	TR 3	TR 4	TR 5
Observador 1: Classificação ACR TI-RADS	TR 1	1	3	0	0	0
	TR 2	0	76	6	1	0
	TR 3	0	17	188	11	2
	TR 4	0	11	9	181	12
	TR 5	0	0	0	14	30
Total		1	107	203	207	44
		Valor			Sig. Aprox.	
Medida de concordância Kappa		0,777			0,000	

5 DISCUSSÃO

Devido à alta prevalência dos nódulos tireoidianos e sua incidência crescente, que é atribuída à sua maior detecção; tornou-se necessário um método não invasivo e custo efetivo para diferenciação de nódulos benignos e indolentes, daqueles com potencial de malignidade, indicando investigação com punção aspirativa e análise citológica. Já foram propostos diversos algoritmos de classificação ultrassonográfica de nódulos tireoidianos por sociedades de especialidades e autores ^{4,5,6,20,21}; porém nenhuma foi consolidada e amplamente utilizada, sendo reunido em 2015 um comitê pelo ACR para desenvolvimento de uma classificação ecográfica mais reprodutível, simples e universal, em que se pudesse classificar qualquer nódulo tireoidiano de acordo com suas características no modo B da ultrassonografia. Desse comitê, em 2017, foi publicado o ACR-TIRADS, com recomendações para avaliação ultrassonográfica dos nódulos de tireoide a partir de cinco critérios distintos, somando-se pontos para cada um, chegando a um *score* final que indica ou não a punção aspirativa, a depender do tamanho do nódulo ⁴.

Nosso estudo teve como objetivo avaliar o desempenho do ACR TI-RADS num centro oncológico, confrontando sua categorização com o resultado citopatológico da punção aspirativa classificada pelo Sistema Bethesda; desde a sua acurácia geral e suas características isoladamente, bem como os nódulos sem indicação de punção, os nódulos considerados pequenos, com dimensão inferior a 1,0 cm, e sua concordância entre dois diferentes observadores. Na nossa casuística o sistema de classificação se mostrou coerente, apresentando frequência de desfechos suspeitos para neoplasia ou malignidade /malignos crescentes conforme o score ACR TI-RADS do nódulo, de forma que o maior score da classificação, TR5, apresentou chance cerca de 82 vezes maior de resultado citológico suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno do que a classificação TR3.

Considerando a indicação de punção pelo score ACR TI-RADS como indicador de suspeição do algoritmo e comparando com os resultados citológicos, obtivemos o seguinte desempenho para o ACR TI-RADS.

Na nossa casuística geral, obtivemos os seguintes valores: sensibilidade: 29,78%, especificidade: 89,2% (Intervalo de confiança de 87,0% - 91,3%); valor preditivo positivo: 40,9%; valor preditivo negativo: 83,5% e acurácia: 77,3% (Intervalo de confiança de 74,7% - 79,8%). A sensibilidade foi relativamente baixa (29,7%), primeiro porque utilizamos a

indicação de punção como marcador do desfecho, e como nossa casuística apresenta muitos nódulos com menos de 1,0 cm: 448 (cerca de 40% dos nódulos), e estes não apresentam indicação de punção, ainda que altamente suspeitos (TR5), reduzimos a capacidade de detectar malignidade nessa população de nódulos. Para ratificar tais hipóteses, na nossa casuística 67,6% dos nódulos menores que 1,0 cm TR5 foram suspeitos para malignidade/malignos na análise citológica (foram Bethesda V ou VI). Considerando o exposto, calculamos o desempenho do ACR TI-RADS para os nódulos com dimensão igual ou superior a 1,0 cm, com marcada melhora da sensibilidade (77,3%). Para os nódulos menores que 1,0 cm, grupo que não tem indicação de punção pelo sistema, foi utilizado de forma alternativa o descritor de nódulos altamente suspeitos pelo algoritmo (TR5) como desfecho correlacionado à neoplasia / malignidade, obtendo os seguintes valores: sensibilidade: 58,2%, especificidade: 94,4%, valor preditivo positivo: 70,8%, valor preditivo negativo: 90,7% e acurácia: 87,6%.

A acurácia geral do sistema ACR TI-RADS de acordo com a literatura variou entre os estudos entre 69,0 e 86,4, estando os nossos valores de acurácia em todos os grupos aproximados ao da literatura ^{24,26}.

A taxa de suspeita de neoplasia / malignidade ou maligno das classificações foram: TR1 e TR2 0%, TR3 2,1%, TR4 15,6% e TR5 68,9%, valores dentro do esperado pela publicação do Whitepaper do ACR TI-RADS, por Tessler et al. ⁴, que apresentaram risco de câncer inferior a 2% para as classificações TR1 e TR2; cerca de 5% para TR3, de 5 a 20% para os TR4 e pelo menos 20% para os TR5. Cabe a ressalva de que no nosso trabalho incluímos os Bethesda IV no grupo dos suspeitos, conforme justificado previamente. O risco de malignidade para cada categoria foi concordante com o evidenciado por Ha et al. ²⁶. Gao et al. ²⁴ encontraram uma taxa de malignidade consideravelmente maior para as classificações TR4 e TR 5, de 52,5% e 88,8%, possivelmente por todos os seus nódulos terem sido submetidos à tireoidectomia total ou parcial, e a comparação ter sido feita com o resultado histopatológico, podendo assim ter apresentado viés de seleção, já que nódulos mais clinicamente suspeitos são os eleitos para cirurgia.

Em relação às características do algoritmo isoladamente, Ruan et al. ²⁵ já haviam demonstrado maiores frequências de malignidades significativamente relacionadas à composição sólida, hipoecogenicidade ou marcada hipoecogenicidade, forma mais alta que larga e presença de microcalcificações, ou focos ecogênicos puntiformes. Na análise simples, todas as características apresentaram importância com diferença estatisticamente significativa entre os descritores de menor e de maior suspeição, mostrando a importância de cada uma das características avaliadas. Nosso estudo ratificou a constatação da literatura, por meio de

regressão logística e análises simples e multivariadas. Na análise multivariada a composição sólida não apresentou associação estatisticamente significativa, uma vez que, um grande número de nódulos benignos foi sólido.

Em relação à taxa de punções desnecessárias, na nossa casuística foi de cerca de 15%, inferior à de dois trabalhos da literatura do mesmo autor, Há et al.^{26,28}, relataram em torno de 25%. Tal diferença deve-se em parte ao fato desses trabalhos terem utilizado avaliação histológica, podendo representar viés de seleção por parte desses trabalhos. Os nossos casos de adenoma, por exemplo, foram considerados como neoplásico / maligno. Do nosso ponto de vista, seriam nódulos que teriam sim indicação de cirurgia, já que a citologia não excluiria eventuais carcinomas. Comparativamente a outros algoritmos de classificação de nódulos tireoidianos, incluindo o ATA, o autor encontrou a menor taxa de punções desnecessárias no ACR TI-RADS^{26,29}. Não há grandes estudos brasileiros avaliando o ACR TI-RADS, mas já foi demonstrada a tendência a melhor seleção dos nódulos tireoidianos para punção pelo uso de sistemas de categorização. Rahal Junior et al.³², demonstraram em casuística brasileira a acurácia do modelo TIRADS, em sua versão anterior, de 2011, proposta Horvath et al.²⁰, na seleção de pacientes, evitando procedimentos desnecessários.

Conforme já visto na literatura o critério dimensional não se correlaciona diretamente com malignidade. Lop Modi et al.³⁰ evidenciaram que em estratificação de cada categoria ACR TI-RADS por tamanho do nódulo, não houve diferença significativa em relação à presença de atipia ou malignidade. Nosso trabalho ratificou essa informação, já que não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno de cada classificação ACR TI-RADS entre os nódulos menores de 1,0 cm e de 1,0 cm ou mais, com performance semelhante do ACR-TIRADS para ambos os grupos. Os critérios dimensionais, de acordo com o *White paper*” (4), têm o intuito de reduzir o *overdiagnosis*, sendo eles utilizados junto aos *cutoffs* dimensionais com indicação de acompanhamento ultrassonográfico, visando selecionar dentre os nódulos com características malignas, porém sem critério de punção, aqueles que têm potencial de malignidade significativa, como exemplo crescimento rápido e potencial de metástases^{4,23}.

Os nódulos sem indicação de punção apresentaram menor chance de malignidade; porém esse menor risco não foi tão grande quando comparado à redução de risco, conforme a redução da classificação ACR TI-RADS. Mais uma vez tal limitação foi evidenciada pela não indicação de punção de nódulos com menos de 1,0 cm, ainda que apresentem características suspeitas, o que elevou a chance de neoplasia / malignidade dentro do grupo de nódulos sem indicação de punção.

Em relação à concordância entre observadores, demonstramos substancial correlação entre dois radiologistas com experiência em ultrassonografia de tireoide. Grani et al.¹⁹ obtiveram um índice kappa de 0,57 após treinamento para a classificação ACR TI-RADS, considerando nódulo de qualquer tamanho, e Gao et al.²⁴ obtiveram um índice de 0,82, com a ressalva de que neste último estudo todos os nódulos foram submetidos à cirurgia, podendo então ter havido algum critério de seleção. Nosso estudo apresentou índice de concordância kappa de 0.77 considerando a classificação final ACR TI-RADS de todos os nódulos sem especificação de tamanho, uma concordância substancial, e sem treinamento anterior, o que pode ser justificada pelo alto volume de casos em nosso ambulatório e íntima relação dos radiologistas e citopatologistas, já que acompanham em conjunto a punção dos casos, construindo assim uma curva de aprendizagem em nosso centro oncológico.

Destacamos, por fim, algumas limitações de nosso estudo, inerentes a sua característica retrospectiva. A mais importante diz respeito a avaliação do exame de ultrassonografia, que é um exame operador-dependente, que não pôde ser realizada em tempo real. Ficamos, dessa forma, dependentes de uma documentação adequada das imagens, sendo perdidos casos em que a avaliação do nódulo foi prejudicada por avaliação insuficiente. A avaliação da concordância entre observadores também fica limitada, devido a não ser possível considerar a influência dos critérios dependentes do operador, como inclinação do transdutor ecográfico e preferências de *setting* de imagem. Outro potencial limitador é o número limitado de casos com resultado cirúrgico, o que acaba causando incerteza em uma parcela de casos suspeitos/indeterminados.

6 CONCLUSÃO

A aplicação do ACR TI-RADS num centro oncológico mostrou alta acurácia na avaliação dos nódulos tiroidianos, com baixa taxa de punções desnecessárias. A avaliação geral do algoritmo por sua indicação ou não de punção foi comprometida, na nossa amostra, por nosso alto número de nódulos inferiores a 1,0 cm, uma vez que o algoritmo em estudo apresenta limiares dimensionais iguais ou superiores a 1,0 cm para indicar punção.

Nosso trabalho evidenciou que, as principais características associadas ao desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno, com significância nas análises simples e multivariadas, foram hipoecogenicidade ou marcada hipoecogenicidade, forma mais alta que larga, calcificações anelares periféricas e focos ecogênicos puntiformes internos.

Os nódulos sem indicação de punção foram significativamente menos associados à suspeição de neoplasia ou malignidade / malignidade. Os nódulos com indicação de punção apresentaram cerca de 3,2 vezes mais chance de desfecho suspeito para neoplasia ou malignidade / maligno do que aqueles sem indicação de punção.

A taxa de suspeição de neoplasia ou malignidade / malignidade de cada categoria da classificação ACR TI-RADS não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os nódulos menores que 1,0 cm e os nódulos de 1,0 cm ou mais, indicando performance semelhante da classificação independentemente do tamanho do nódulo.

Houve concordância substancial na classificação final entre dois radiologistas com experiência em ultrassonografia de tireoide.

7 REFERÊNCIAS

- 1 Moore KL. Anatomia orientada para a clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Pescoço; p.820-1040.
- 2 Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Glândulas exócrinas; p.406-11.
- 3 Costanzo LS. Physiology. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. Endocrine physiology; p.395-431.
- 4 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.
- 5 Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim J, Lee YH et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. Korean J Radiol 2016;17(3):370-395.
- 6 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. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
- 7 Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1994;154(16):1838-40.
- 8 Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev. 2016;12(11):646-53.
- 9 Ito Y, Mivauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg. 2010;34(1):28-35.
- 10 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020 incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- 11 Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. Head Neck. 2018;40(4):855-66.

- 12 Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? the increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):614-7.
- 13 Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016; 53(3):651-61.
- 14 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
- 15 Anand B, Ramdas A, Ambroise MM, Kumar, NP. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a cytohistological study. *J Thyroid Res*. 2020;2020:8095378.
- 16 Awasthi P, Goel G, Khurana U, Joshi D, Majumdar K, Kapoor N. Reproducibility of “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology”: a retrospective analysis of 107 patients. *J Cytol*. 2018;35(1):33-6.
- 17 Wesola M, Jeleń M. Bethesda System in the evaluation of thyroid nodules: review. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(1):177-82
- 18 Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules a review. *JAMA*. 2018;319(9):914-24.
- 19 Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018;7(1):1-7.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-37.
- 23 Nguyen XV, Choudhury KR, Eastwood JD, Lyman GH, Escamado RM, Werner JD, et al. Incidental Thyroid Nodules on CT: Evaluation of 2 Risk-Categorization Methods for Work-Up of Nodules. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1812-7.

- 24 Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, Lai X, 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(10):90-6.
- 25 Ruan JL, Yang HY, Liu RB, Liang M, Han P, Xu LX, et al. Fine needle aspiration biopsy indications for thyroid nodules: compare a point-based risk stratification system with a pattern-based risk stratification system. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4871-8.
- 26 Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY, et al. Fine-needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: diagnostic performance of seven society guidelines applied to 2000 thyroid nodules. *Radiology*. 2018;287(3):893-900.
- 27 Weiss VL, Rochelle FA, Ely KA. Use of the thyroid imaging, reporting, and data system (TI-RADS) scoring system for the evaluation of subcentimeter thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(8):518-24.
Atila FDK, Saydam BO, Erarslan NA, Unlu AGD, Yasar HY, Ozer M. Does the ACR TI-RADS scoring allow us to safely avoid unnecessary thyroid biopsy? single center analysis in a large cohort. *Endocrine*. 2018;61(3):398-402.
- 28 Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-based risk stratification systems for thyroid nodules: comparison of the 2015 ATA guidelines with the 2016 KTA/KSThR and 2017 ACR guidelines. *Thyroid*. 2018;28:(11):1532-7.
- 29 Modi L, Sun W, Shafizadeh N, Negron R, Chang MY, Zhou F, et al. Does a Higher American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) Score Forecast an Increased Risk of Malignancy? A Correlation Study of ACR TI-RADS With FNA Cytology in the Evaluation of Thyroid Nodules. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(7):470-81.
- 30 Tappouni RR, Itri JN, McQueen TS, Lalwani N, Ou JJ. ACR TI-RADS: Pitfalls, solutions, and future directions. *RadioGraphics* 2019; 39(7):2040-52.
- 31 Rahal Junior A, Falsarella PM, Rocha RD, Lima JPBM, Iani MJ, Vieira FAC, et al. Correlação entre a classificação Thyroid Imaging Reporting and Data System [TI-RADS] e punção aspirativa por agulha fina: experiência com 1.000 nódulos. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(2):119-23.
- 32 Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4^a ed. Lyon: WHO/IARC; 2017. (WHO Classification of Tumours, 4th ed. v.9).

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **03/04/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2504/18** intitulado: **“Estratificação do risco de malignidade de nódulos tireoidianos segundo o sistema ultrassonográfico ACR TI-RADS: Correlação com o sistema BETHESDA por análise citopatológica e diagnóstico final da peça cirúrgica.”**

Pesquisador Responsável: Dr Mauro Ajaj Saieg

Aluna: Rayssa Araruna Bezerra de Melo (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 04 de abril de 2018.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Ficha de registro de dados

Iniciais do nome do paciente:

RGH:

Número interno do caso:

Diagnóstico da punção BETHESDA:

Tamanho (mm):

Composição: (Cístico ou quase completamente cístico 0; Espongiforme 0; Misto cístico e Sólido 1; Sólido ou quase completamente sólido 2)

Ecogenicidade: (Anecoico 0; Hiperecogênico ou Isoecogênico 1; Hipoecogênico 2; Marcadamente Hipoecogênico 3)

Orientação: (Mais largo do que alto 0; Mais alto do que largo 3)

Margens: (Regulares 0; Mal definidas 0; Lobuladas ou Irregulares 2; Extensão extratireoideana 3)

Focos ecogênicos Internos: (Ausentes ou focos em "cauda de cometa" 0; Macrocalcificações 1; Calcificações periféricas 2;

Focos ecogênicos puntiformes 3)

TIRADS: (1; 2; 3; 4; 5)

Re-punção: () sim () não

Diagnóstico da re-punção:

Cirurgia: () sim () não

Diagnóstico histopatológico: