

FREDERICO FERNANDES RIBEIRO MAIA

**ASPECTOS CLINICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS,
CINTILOGRÁFICOS E CITO-PATOLÓGICOS NA PREDIÇÃO DE
MALIGNIDADE DO NÓDULO TIREOIDIANO**

CAMPINAS, 2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**ASPECTOS CLINICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS,
CINTILOGRÁFICOS E CITO-PATOLÓGICOS NA PREDIÇÃO DE
MALIGNIDADE DO NÓDULO TIREOIDIANO**

Frederico Fernandes Ribeiro Maia

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica. Sob orientação da Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann e co-orientação da Profa. Dra. Patrícia Sabino de Matos e do Prof. Dr. José Vassallo.

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M28a Maia, Frederico Fernandes Ribeiro, 1979 -
Aspectos clínicos, ultrasonográficos, cintilográficos e
cito-patológicos na predição de malignidade do nódulo
tireoidiano. / Frederico Fernandes Ribeiro Maia. --
Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann
Coorientador: José Vassallo
Coorientador: Patrícia Sabino Matos
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tireóide. 2. Nódulo da glândula tireóide. 3.
Neoplasias de glândula tireóide. 4. Ultrassom. I. Zantut-
Wittmann, Denise Engelbrecht. II. Vassallo, José. III.
Matos, Patrícia Sabino. IV. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Role of clinical, ultrasound, scintigraphic and cytological parameters to predict malignancy in thyroid nodule

Palavra-chave em inglês:

Thyroid

Thyroid nodule

Thyroid neoplasms

Ultrasound

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann [Orientador]

José Vassallo [Coorientador]

Patrícia Sabino Matos [Coorientador]

Ricardo de Lima Zollner

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Data da defesa: 16-06-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca de Dissertação

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Frederico Fernandes Ribeiro Maia

Orientador: Prof^a. Dr^a. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Membros:

1. Prof. Dr. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

2. Prof. Dr. Ricardo de Lima Zollner

3. Prof^a. Dr^a. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/06/2011

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann, minha orientadora, pelo apoio e dedicação, paciência e amizade, fundamentais na realização desse trabalho; e Prof. Dr. José Vassallo, co-orientador, pela competência científica transmitida nesse período, minha gratidão e admiração.

À Prof. Dra. Patrícia Sabino Matos, minha co-orientadora, do Departamento de Patologia da FCM-Unicamp, por todos os ensinamentos, pela disponibilidade e incentivo contínuo durante as várias horas de pesquisa em seu laboratório.

Ao Dr. Walter Minicucci, por incentivar e ajudar a tornar real essa meta profissional e pessoal.

Aos alunos e demais ex-residentes do Serviço de Endocrinologia e funcionários do serviço de arquivo médico do HC-Unicamp, pela colaboração na coleta de dados e análise de prontuários.

À minha esposa, Fernanda Migotto, pela paciência, amor e parceria alegre de sempre, parte integrante desse projeto desde sua origem até a sua completa concretização.

Aos meus irmãos (Felipe e Izabela), que ainda distantes fisicamente, fizeram-se presentes em cada mensagem de carinho e apoio. Ao mestre Felipe, minha gratidão pelo exemplo de sempre.

Aos meus pais, pelo apoio e vibração incondicional, e a todos aqueles, amigos, familiares e colegas de trabalho, que de uma forma ou de outra se fizeram presentes nessa longa trajetória.

A CAPES, como aluno bolsista (nº 33003017065P0 - CLÍNICA MÉDICA – demanda social) e à FAPESP (processo 2008/10183-7), pelo auxílio de pesquisa, por tornarem esse caminho mais viável e factível a sua concretização.

Se não houver vento, reme...

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xxi</i>
ABSTRACT	<i>xxv</i>
1 - INTRODUÇÃO	29
1.1 – Nódulo tireoidiano.....	31
1.2 – Diagnóstico diferencial entre nódulo benigno e maligno.....	35
1.3 – Níveis de TSH e nódulo de tireóide.....	37
1.4 – Doença tireoidiana auto-imune e nódulo de tireóide.....	38
1.5 – Cintilografia e nódulo de tireóide.....	39
1.6 – Ultra-sonografia e nódulo de tireóide.....	39
1.7 – Citologia e nódulo de tireóide.....	42
1.8 – Predição de risco para malignidade no nódulo tireoidiano.....	45
1.9 – Seguimento em nódulos de tireóide com citologia inicial benigna.....	47
2 - OBJETIVOS	51
2.1 – Geral.....	53
2.2 - Específicos.....	53
3 - HIPÓTESES	55
3.1 – H0	57
3.2 – H1	57
4 – METODOLOGIA	59
4.1 – Pacientes.....	61
4.1.1 – Critérios de Inclusão.....	61

4.1.2 – Critérios de Exclusão	61
4.2 – Desenho do Estudo	62
4.3 – Variáveis clínico-laboratoriais	64
4.4 – Dosagens hormonais	65
4.5 – Cintilografia e captação tireoidiana de Pertecnato-^{99m}Tc	65
4.6 – Ultra-sonografia e PAAF guiada por Ultra-som	66
4.7 – Variáveis citológicas e sistema de classificação de Bethesda	67
4.8 - Análise estatística	68
5 - RESULTADOS	69
5.1 - Nódulos com citologia indeterminada	76
5.2 - Nódulos com citologia inicial benigna submetidos a PAAF de repetição	80
6 - DISCUSSÃO	83
7 - CONCLUSÕES	97
8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
10 - ANEXOS	119
10.1 - Aprovação do Comitê de Ética	121
10.2 – Artigo aceito para publicação	123
10.3 – Artigos publicados em Pubmed	124
10.4 – Artigos publicados na íntegra	126

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE:	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
Ac-TPO:	anticorpos anti-tireoperoxidase
Ac-Tg:	anticorpos anti-tireoglobulina
AJCC:	União Internacional contra o câncer
AOR:	<i>odds ratio adjustment</i> (razão de chances ajustada)
ATA:	<i>American Thyroid Association</i>
BMN:	bócio multinodular
CEP:	Comitê de ética em Pesquisa em seres humanos
DAT:	doença tireoidiana auto-imune
EIA:	electroquimioluminescência
EIS:	impedância elétrica de varredura
FN:	falso-negativo
HC-Unicamp:	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
MTC:	carcinoma medular da tireóide
NU:	bócio uninodular
PAAF:	punção aspirativa por agulha fina
PAAF-US:	punção aspirativa por agulha fina guiada por US
PTC:	carcinoma papilífero de tireóide
PTCFV:	carcinoma papilífero de tireóide variante folicular;
ROC:	<i>receiver operating characteristic</i>
TH:	Tireoidite de Hashimoto
T4L:	tiroxina livre

T3L: triiodotironina livre
TSH: hormônio estimulador da tireóide
US: ultra-sonografia

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Critério indicador da cirurgia tireoidiana no tratamento de portadores de nódulos de tireóide, do Hospital de Clínicas, Unicamp	64
TABELA 2 – Resultado da citologia pela classificação de Bethesda e correlação histológica final - Acurácia da PAAF pré-operatória.....	71
TABELA 3 – Parâmetros clínicos e laboratoriais de 143 pacientes portadores de nódulos de tireóide	72
TABELA 4 – Parâmetros ultrassonográficos de 143 nódulos de tireóide.....	74
TABELA 5 – Preditores independentes de risco para malignidade no nódulo de tireóide pela análise de regressão múltipla.	76
TABELA 6 – Parâmetros clínicos e laboratoriais de 80 nódulos com citologia indeterminada de tireóide	77
TABELA 7 – Diagnóstico histológico final de 80 nódulos com citologia indeterminada.	78
TABELA 8 – Prevalência de malignidade para nódulos de citologia indeterminada conforme a classificação de Bethesda.....	79
TABELA 9 – Parâmetros ultrassonográficos de nódulos de tireóide com diagnóstico de benignidade à citologia inicial seguidos com repetição de punção por agulha fina ao longo de 5 anos.....	82

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1 –** Desenho do Estudo – 143 nódulos de tireóide, HC-Unicamp. 63
- Fig. 2 –** Corte de idade de 38,5 anos pela curva ROC como preditor de risco independente da malignidade tireoidiana: sensibilidade de 82,9% e especificidade de 38%, com 56,1% de acurácia para malignidade..... 73
- Fig. 3 -** a) Cintilografia tireoidiana com nódulo frio em paciente do sexo feminino, eutireoidiana, de 34 anos; b) Histologia confirmando adenoma folicular de aspecto clássico.75
- Fig. 4 -** a) Citologia com resultado categoria IV de Bethesda (neoplasia folicular: arquitetura folicular, núcleos sobrepostos, hiper-celularidade, escasso material colóide e sem alterações nucleares específicas do carcinoma papilífero). b) Histologia confirmando carcinoma folicular minimamente invasor..... 80
- Fig. 5 –** Correlação cito-histológica entre nódulos de tireóide com 1ª citologia benigna e PAAF de repetição em seguimento de 5 anos. 81
- Fig. 6 –** Preditores de malignidade no nódulo de tireóide – Proposta de adaptação de algoritmo para citologia indeterminada e citologia inicial benigna..... 95

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Parâmetros ultrassonográficos sugestivos de malignidade no nódulo de tireóide 39
- Quadro 2** – Classificação citológica pelo sistema de Bethesda e correlação com risco de malignidade em nódulos de tireóide 43
- Quadro 3** – Parâmetros de malignidade em nódulo com citologia indeterminada.... 45

RESUMO

Introdução: A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) permanece como o procedimento de referência na avaliação dos nódulos de tireóide. No entanto, em cerca de 10 a 30% dos casos, o diagnóstico citológico é indeterminado. Alguns estudos recentes buscam estabelecer modelos de predição de risco para malignidade no nódulo de tireóide, correlacionando fatores de risco, como idade, sexo, nódulo solitário, níveis de hormônio estimulador da tireóide (TSH), auto-imunidade tireoidiana, nódulos frios e aspectos ultrassonográficos, entre outros. No entanto, os resultados são discordantes, carecendo de novos estudos sobre o tema.

Objetivos: Avaliar os parâmetros clínicos, laboratoriais, de ultra-sonografia (US), cintilografia e cito-patologia em nódulos de tireóide, incluindo nódulos de citologia indeterminada, e investigar o papel destes fatores como preditores de malignidade em nódulos de tireóide com resultados citológicos inicialmente benignos submetidos à repetição criteriosa da PAAF.

Métodos: Cento e quarenta e três pacientes tratados cirurgicamente em um único centro hospitalar, sendo confirmadas pela histologia que 65% (93) apresentavam nódulos de tireóide benignos e 35%, lesões malignas (50). Todas as citologias foram revisadas por patologista experiente na área e pelo autor, sendo reclassificadas prospectivamente pelo sistema de Bethesda. As variáveis clínicas, laboratoriais, cintilográficas, ultrassonográficas e cito-patológicas foram definidas com base na literatura consensual e comparadas retrospectivamente, definindo-se os marcadores de risco de malignidade após análise de regressão multivariada. Dentre os 143 casos, em 80 estabeleceu-se o diagnóstico de citologia indeterminada, sendo pesquisados os preditores clínicos, ultrassonográficos e variáveis citológicas apontadas pela classificação de Bethesda. Dentre o total dos 143 nódulos, avaliamos a evolução de 35 deles que apresentaram resultados citológicos inicialmente benignos e foram submetidos à PAAF de repetição guiada por US (PAAF-US).

Resultados: Entre os grupos de pacientes com diagnóstico histológico de nódulos benignos e malignos, não houve diferença significativa quanto ao sexo, função tireoidiana avaliada por níveis séricos de TSH e T4L, doença auto-imune da tireóide, e padrão cintilográfico, incluindo os nódulos

com citologia indeterminada e o grupo de nódulos com citologia inicial benigna. O modelo obtido após análise de regressão multivariada evidenciou como fatores preditivos de malignidade em nódulo de tireóide a idade do paciente acima de 38,5 anos (determinado pela análise da curva ROC), o diâmetro do nódulo (> 2 cm), presença de microcalcificações e irregularidade da borda ao ultra-som, exibindo acurácia de 81,7%. A comparação entre os achados de US mostrou diferenças em relação às características suspeitas de malignidade (microcalcificações, fluxo central, irregularidade da borda e hipoecogenicidade). A prevalência de malignidade nos nódulos com citologia indeterminada (n=80) foi de 25% (20/80). A análise de regressão multivariada mostrou irregularidade da borda ao ultra-som e citologia categoria IV de Bethesda como variáveis significativas para prever a malignidade em nódulos de tireóide com citologia indeterminada, proporcionando 76,9% de acurácia. Quanto aos pacientes com nódulos apresentando citologia inicial benigna e submetidos à repetição da PAAF, obtivemos 10 casos malignos (28,5%) (G1) e 25 nódulos que mantiveram diagnóstico de benignidade (G2) à histologia final. Dentre o total de 35 pacientes, a PAAF de repetição resultou em 28 citologias indeterminadas durante o seguimento, sendo que 23 (82,1%) foram identificadas até a 3ª PAAF-US. O intervalo entre a 1ª e 3ª PAAF-US foi de 13 meses (mediana). A análise dos dados obtidos pelos laudos do estudo ultrassonográfico mostrou diferença significativa entre as características suspeitas no G1: microcalcificações, irregularidade da borda, fluxo central, hipoecogenicidade, em relação ao G2.

Conclusões: Verificamos maior risco de carcinoma em nódulos de tireóide de pacientes com idade acima de 39 anos e US com características suspeitas de malignidade. O estudo de ultra-som e resultado categoria IV de Bethesda à citologia mostraram alta acurácia para predição de malignidade em nódulos com citologia indeterminada. Em nódulos com citologia inicial benigna, seguidos ambulatorialmente, observou-se maior taxa de malignidade na presença de US suspeito inicial, indicando que a repetição da PAAF-US por até duas vezes, em um período médio de 13 meses após a 1ª punção pode elevar a taxa de diagnóstico. Estes resultados podem ser usados para orientar a tomada de decisões cirúrgicas com maior propriedade.

ABSTRACT

Background: Although fine-needle aspiration cytology (FNAC) is considered the gold standard for evaluating thyroid nodules, in about 10-30% of the cases, cytology is indeterminate. Some studies in literature showed different models of prediction for thyroid nodule malignancy, including age, gender, solitary nodule, thyrotropin (TSH) levels, thyroid auto-immunity, cold nodules and suspect ultrasound aspects. However, the adequate predictor model for clinical application and surgical guidance for thyroid nodule management is not well established in medical literature.

Objectives: This study aimed to evaluate clinical, laboratory, ultrasound (US) and scintigraphic parameters in thyroid nodule. This study still aimed to investigate the role of these predictors to determine malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology and nodules with initially benign cytological result at 1st presentation.

Methods: This study enrolled 143 patients surgically treated in a single center, 65% (93) of benign thyroid nodule vs. 35% (50) malignant lesions at final histology (1998 to 2008). The clinical, laboratory, scintigraphic and US features were retrospectively compared and a predictor model was designed after multivariate analysis to predict malignancy in this group. 80/143 selected cases of indeterminate cytology were prospectively studied and re-classified by Bethesda System. The clinical, scintigraphic, sonographic and cytological classification (Bethesda) variables were analyzed in this specific group. At finally, we studied 35/143 nodules with initially benign cytological result who underwent serious ultrasound guided re-biopsy [fine-needle aspiration cytology (FNAC-US)].

Results: Between the benign and malignant nodules groups, there were no differences in gender, serum TSH and FT4 levels, thyroid auto-antibodies, thyroid dysfunction and scintigraphic result, including indeterminate cytology group and the specific group of thyroid nodules with initially benign cytology result. Sonographic study showed differences between the presences of suspected characteristics of nodule in the group of malignant lesions: microcalcifications, central flow, border irregularity and hypoechogenicity. The model obtained after multivariate analysis, showed age (>39yrs), border irregularity, microcalcifications and nodule size as factors predictive of

malignancy, featuring 81.7% of accuracy. In the specific group of indeterminate cytology, there was a 25% prevalence of malignancy (20/80). The model obtained after multivariate analysis demonstrated border irregularity by US and category IV of Bethesda as significant variables to predict malignancy in indeterminate thyroid nodules (76.9% of accuracy). By means of surgery, malignancy histology results were confirmed in 10 (28.5%) cases (G1) vs. 25 (71.5%) benign nodules (G2) in the group of nodules with initially cytological result. Of the 28/35 indeterminate FNAC result during the follow up, 23 (82.1%) was identified until the 3rd FNAC-US. The interval between 1st and 3rd re-biopsy was 13 months (median). Sonographic studies showed malignant suspected US features in G1: microcalcifications, central flow, hypoechogenicity and border irregularity.

Conclusions: This study confirmed significantly increased risk for malignancy in patients over 39 years and suspects US features. The ultrasound study and category IV of Bethesda were correlated to malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. This study demonstrated malignancy rate in thyroid nodules with first benign cytologic result and suspicious US features of malignancy and suggests repeating FNAC-US in this group of nodules for at least two times (until the 3rd FNAC) in about 13 months horizon. These findings can be used to guide surgical decision making.

1. INTRODUÇÃO

1.1 - NÓDULO TIREOIDIANO

O nódulo tireoideano é uma das endocrinopatias mais comuns em todo mundo. Acomete cerca de 4 a 7% da população em áreas iodo-suficientes e elevação marcante da incidência em regiões deficientes em iodo (1). O nódulo tireoideano é classificado como adenoma, carcinoma ou lesão hiperplásica, baseado em características histológicas macro e microscópicas (1,2).

O adenoma consiste em lesão encapsulada derivada do epitélio folicular e pode se apresentar na forma isolada, macrofolicular (colóide), microfolicular (fetal) ou trabecular/sólida (embrionária), de acordo com o grau de formação folicular e conteúdo colóide (2). Os tumores de tireóide podem ser funcionantes (autônomos), quando há produção excessiva de hormônios tireoideanos em proporção maior que ao restante do parênquima, podendo levar à tireotoxicose, e nódulos não funcionantes, cujos níveis hormonais estão inalterados. O nódulo autônomo pode representar um adenoma verdadeiro, encapsulado, com células de origem monoclonal ou apenas hiperplasia não neoplásica (3). O adenoma autônomo pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas dificilmente são tóxicos em menores de 60 anos (4), e são, em geral, considerados benignos, com raros casos de malignidade descritos na literatura (5).

Os nódulos hiperplásicos são lesões características de bócio multinodular (BMN), ocasionados por hiperplasia de células foliculares. Provavelmente, diversos fatores ambientais e genéticos estão envolvidos nesse processo de descontrole apoptótico e proliferação celular, ainda sendo alvo de estudos em todo o mundo. Tradicionalmente formula-se a hipótese da ocorrência de mutações policlonais originando tais nódulos e muitas vezes, atribui-se o crescimento assim como a proliferação celular, a fatores ambientais. Em alguns casos, no entanto, os nódulos hiperplásicos crescem e se tornam autônomos, mesmo na ausência de estímulos externos (6). Em estudo de 294 pacientes com BMN tratados cirurgicamente, a incidência de malignidade foi cerca de 11% (7). Mutações BRAF e PAX8/PPAR gama aparentemente não fazem parte desse mecanismo de malignidade em nódulos hiperplásicos (6,7).

O carcinoma diferenciado de tireóide é um tumor incomum e, em geral, de bom prognóstico, com incidência estimada em 1 a 10 casos / 100.000 pessoas na maioria dos países. Trata-se da neoplasia endócrina mais comum em todo o mundo, mas representa apenas 1% de todas as malignidades (1,8,9). Os tumores malignos da tireóide têm como origem três tipos diferentes de células: foliculares, parafoliculares e extra-tireoidianas. As células foliculares constituem a quase totalidade dos elementos celulares da tireóide, sendo responsáveis por cerca de 90% dos carcinomas tireoidianos, denominados bem diferenciados. Esse grupo de tumores se subdivide em carcinoma papilífero e carcinoma folicular. Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos representam cerca de 5%, e assim como os tumores derivados das células parafoliculares, o carcinoma medular de tireóide (MTC), podem ocorrer de forma esporádica ou de origem familiar (1-3,5,8).

No Brasil, a popularização do uso da ultra-sonografia (US) e a facilidade de acesso à citologia adequada através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por US aumentaram progressivamente o número de diagnósticos de carcinomas da tireóide de pequeno tamanho (5-8). Assim sendo, carcinomas menores do que 1 cm de diâmetro são achados cada vez mais comuns em nosso meio, diagnosticados muitas vezes de forma inesperada (“incidentalomas”), através de US ou ao exame histopatológico da glândula operada devido a patologia benigna, como em casos de obstrução de vias aéreas, bócio volumoso e hipertireoidismo descompensado (8,9).

Segundo a literatura, dados epidemiológicos mostram prevalência de nódulos de tireóide palpáveis em 5 a 10% das mulheres e 1 a 2% nos homens procedentes de regiões suficientes de iodo (1,2,8-10). Estudos utilizando US encontraram nódulos na tireóide em 19 a 67% dos indivíduos não selecionados, havendo maior incidência em mulheres e idosos (3,10-14), dados corroborados por pesquisas em necrópsia (15). Consensualmente, a doença nodular da tireóide é o resultado da interação entre a predisposição genética e os fatores ambientais, como ingestão de iodo, obesidade e o tabagismo (16,17). O aumento da nodularidade e do diâmetro parecem ser inversamente proporcional aos níveis de hormônio estimulador da tireóide (TSH) (18). A evolução para

hipertireoidismo decorrente do desenvolvimento de nódulos autônomos funcionantes em um período de 10 anos ocorre em cerca de 10% dos casos (19-21).

Com base no consenso brasileiro de nódulo de tireóide (9), recomenda-se a avaliação de nódulos com diâmetro maiores que 1cm (recomendação A) e nódulos menores que 1cm na presença de características suspeitas ao ultra-som (hipoecogenicidade, microcalcificações, irregularidade da borda e fluxo central ao Doppler) (recomendação B) (8,9,13,22,23). A ultra-sonografia está indicada em todos os casos (recomendação B) e a dosagem inicial de TSH deverá ser realizada (recomendação C) e definir a indicação ou não de cintilografia tireoidiana (em casos de nódulo funcionante; recomendação A) (9).

A maioria dos pacientes com nódulos tireoidianos pode ser tratada de maneira conservadora, uma vez que 90 a 95% dos casos são de natureza benigna e não funcionantes, com mortalidade menor que 1% (1,8,9,13,22). São conhecidos como fatores relacionados a baixo risco para malignidade: sexo feminino, idade ao diagnóstico entre 20 e 45 anos, diâmetro menor que 2cm, ausência de multicentricidade ao US, ausência de acometimento da cápsula glandular e de linfonodos loco-regionais (8,9,13,16). Por isso, justificam-se os esforços para melhor selecionar candidatos à tireoidectomia, conforme a suspeita para malignidade (16,21,22).

Diversos parâmetros clínicos, ultrassonográficos e citológicos foram estudados ao longo dos anos na busca de melhorar a acurácia diagnóstica para diferenciação entre nódulos benignos e malignos, como idade, sexo, nódulo solitário vs. múltiplos, níveis de TSH (pontos de corte não estabelecidos e divergentes), auto-imunidade tireoidiana, nódulos frios à cintilografia (risco estimado de malignidade de 20% vs. 1% para nódulos quentes) e aspectos ultrassonográficos, principalmente (hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares e aumento do fluxo nodular pelo Doppler) (9,13-16,22). Quanto à idade e sexo, são descritos na literatura maior taxa de malignidade em indivíduos na faixa etária abaixo de 16 ou acima de 45 anos (8,13), sem predomínio entre sexo masculino ou feminino, embora a maior incidência dos nódulos ocorra em mulheres (8,9).

Portanto, os resultados são discrepantes, as casuísticas avaliadas são baixas muitas vezes, apresentando pouca expressividade, associadas a tempo de seguimento curto e com baixa correlação entre os fatores estudados, o que dificulta a adoção de tais parâmetros na prática clínica diária. Sendo assim, o tema carece de novos estudos em função da ausência de dados com impacto significativo na prática clínica, que direcionem uma conduta clínico-cirúrgica mais apurada e segura para os pacientes portadores de nódulo de tireóide (1,2,8,10,13-16).

Esse aspecto frente à ausência de dados clínico-laboratoriais, ultrassonográficos e citopatológicos em conjunto, que impactem a prática clínica, fica mais evidente quando discutimos as condutas em relação a nódulos com citologia indeterminada ou “não diagnóstica”. Diversos autores têm estudado os padrões citológicos do nódulo de tireóide, na tentativa de se correlacionar aspectos da cito-patologia com os dados clínicos e ultrassonográficos. Ocorre, porém, que a caracterização citopatológica de lesão folicular benigna e maligna é praticamente impossível (24). A identificação de marcadores genéticos ou imuno-histoquímicos que permitam diferenciar lesões benignas e malignas da tireóide permanece como aspiração de longa data, em especial visando distinguir adenoma folicular de carcinoma folicular e hiperplasia papilar de carcinoma papilífero. No entanto, tais marcadores continuam não suficientemente validados para o uso no exercício clínico (24-27).

Dentre os candidatos a "marcador de malignidade" em lesões foliculares, destaca-se a imunodeteção de galectina-3 (20,24,25). Bartolazzi e cols. (28) examinaram a expressão de galectina-3 em 1009 amostras de lesões de tireóide e 226 resultados citológicos da PAAF, em que observaram sensibilidade de 98% e especificidade de 99% na distinção entre lesões benignas e malignas. Pennelli e cols. (29) avaliaram o impacto da galectina-3 em 100 nódulos com citologia indeterminada (“lesão folicular”), no próprio material da PAAF e observaram sensibilidade de 80% e especificidade de 86% na correlação histológica final desse grupo de pacientes.

Dentre os marcadores mais estudados atualmente, a mutação BRAF(V600E), condição característica do carcinoma papilífero de tireóide, tem proporcionado maior taxa diagnóstica em nódulos com citologias indeterminada ou suspeita para malignidade (20,23,26). Kim e cols. (30)

estudaram 1074 pacientes com nódulo tireoidiano e observaram aumento da sensibilidade da PAAF de 67,5% para 89,6% e de acurácia de 90,9% para 96,6% com a pesquisa da mutação BRAF(V600E). Em outra análise recente, Nikiforov e cols. (27) estudaram 470 amostras de citologia de 328 pacientes, quanto à presença de mutações dos marcadores BRAF, RAS, RET/PTC e PAX8/PPAR gama. A mutação BRAF foi a mais comum, sendo que a presença de três mutações simultâneas levou ao diagnóstico de malignidade em 97% dos casos, confirmados cirurgicamente.

Cerruti e cols. (31) estudaram 4 marcadores protéicos, isoladamente e em associação, em material de citologia (PAAF) para avaliar nódulos de tireóide suspeitos de malignidade. Observaram maior acurácia diagnóstica quando da associação das proteínas derivadas do cromossomo 1 (*chromosome 1 open reading frame 24*, C1orf24) e da proteína de membrana 1 (*integral membrane protein 1*, ITM1). Essa mesma autora, em um grupo de indivíduos oriundos do Brasil, verificou a presença de mutação BRAF(V600E) em 48% dos 120 casos de carcinomas papilíferos avaliados, sendo mais evidente em casos de PTC clássico (66%) em relação à variante folicular do PTC (21%). Além disso, verificaram associação maior da mutação BRAF(V600E) com invasão extra-tireoidiana, metástase linfonodal e risco de recorrência, configurando a presença desta mutação como importante marcador diagnóstico e prognóstico no PTC clássico, em população brasileira (32).

Os avanços nos estudos de marcadores genéticos e de expressão imuno-histoquímica são de grande importância, mas ainda carecem de estudos controlados e de longo prazo para sua efetiva aplicação na clínica diária.

1.2 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE NÓDULO BENIGNO E MALIGNO

Um dos objetivos principais do manejo clínico dos pacientes que apresentam nódulo tireoidiano é maximizar o diagnóstico de câncer da tireóide, que corresponde a 5 a 10% dos casos (8,9,22), na busca de se proporcionar um tratamento precoce e de maior eficácia a esse grupo de pacientes,

buscando direcionar a propedêutica adequada e tratamentos especializados indicados nessas situações. Parâmetros clínicos, laboratoriais e suspeita de malignidade baseada em características de US são reconhecidos como os principais fatores de risco envolvidos na predição de malignidade no nódulo de tireóide (8,9,13-18,22).

Na avaliação dos nódulos destacam-se como marcadores de risco para malignidade a faixa etária abaixo de 16 anos ou acima de 45 anos (8,13), o sexo masculino, a história familiar, sobretudo em parentes de 1º grau, o diâmetro do nódulo maior que 2 ou 4 cm, o crescimento rápido do nódulo e a fixação a estruturas adjacentes, além da história de prévia irradiação externa em topografia de cabeça e pescoço, observação corroborada pela maior parte dos autores e consensos atuais (8,9,13,22). Alguns estudos mostraram maior taxa de malignidade em indivíduos com nódulos solitários em relação aos pacientes com múltiplos nódulos (21,27,33) enquanto que relatos mais recentes discordam dessa associação (8,22,34,35), o que levaria a uma menor agressividade na abordagem de lesões múltiplas (BMN) em relação a nódulos isolados, como critério indicador de propedêutica ou conduta cirúrgica nesse grupo específico de pacientes (8,9,10,22).

A presença de nódulo frio à cintilografia permanece como alvo de discussões frequentes ainda nos dias atuais (8,9,22,33,36-38). Cerca de 80 a 95% dos nódulos são cintilograficamente inativos ou "frios" (35,39-41), nos quais o risco de malignidade estimado gira em torno de 8 a 25% (42-45), não havendo consenso da literatura sobre o tema.

A análise laboratorial do nódulo tireoidiano envolve avaliação da função tireoidiana, realizada por meio das dosagens séricas de TSH, tiroxina (T4L) livre, e pesquisa de auto-imunidade associada, utilizando-se para tal as dosagens séricas dos auto-anticorpos anti-tireoidianos (8,9,22). Os níveis de TSH ainda que dentro da faixa de normalidade, bem como a presença de doença tireoidiana auto-imune (DAT) são objetos de discussão na literatura atual, sem que haja consenso internacional. Assim, a avaliação do TSH é considerada como recomendação "C", baseada em "experiência dos membros realizadores do consenso", no tocante à associação a malignidade, como

referido no consenso brasileiro para o manejo do nódulo tireoidiano (8,38,46). Vale ressaltar que a maior parte dos pacientes com carcinoma de tireóide são eutireoidianos (8,9,47).

A precisão destas variáveis clínicas e laboratoriais, de ultra-som ou cintilografia, na distinção entre nódulos benignos e malignos não está ainda completamente estabelecida na literatura e na prática clínica atual, o que dificulta o manejo e condutas perante as diferentes apresentações das lesões tireoidianas (8,9,13,22,35,48-51).

1.3 - NÍVEIS DE TSH E NÓDULO DE TIREÓIDE

Quanto ao impacto dos níveis de TSH para prever a malignidade na avaliação de nódulo tireoidiano, estudos recentes demonstram que o aumento dos níveis séricos do hormônio pode se associar à elevação do risco de câncer de tireóide em pacientes com bócio nodular (37,38). Valores mais altos de TSH, ainda que dentro de intervalos normais, associam-se a maior risco de malignidade da tireóide em algumas séries (37,38,46).

Boelaert e cols. (38) estudaram 1500 pacientes consecutivos sem disfunção da tireóide e encontraram alta probabilidade para malignidade (*odds ratio adjustment* - AOR 2.72) em indivíduos com TSH entre 1.0–1.7 mU/L, em comparação com TSH menor do que 0.4 um/L, com maior incidência na presença de níveis de TSH entre 1.8–5.5mU/L (AOR 3.88). Indivíduos do sexo masculino, jovens e com nódulos solitários igualmente apresentaram maior risco.

Em contrapartida, para um grupo específico de pacientes com nódulos de citologia indeterminada, tais resultados descritos por Boelaert e cols. (38) não foram observados (49). Gerschpacher e cols. (49) compararam os níveis de TSH em trinta e três casos de microcarcinoma papilífero submetidos à tireoidectomia total a um grupo de controle com carcinomas maiores que 1 cm (n=54). Não se observou diferença entre os níveis de TSH do grupo de microcarcinoma e do grupo de controle ($1,40 \pm 0,92$ mLU/L vs. $1,43 \pm 1,44$ mLU/L; $P = 0,912$).

Fiore e cols. (51) estudaram a relação entre os níveis séricos de TSH e carcinoma papilífero de tireóide (PTC) em pacientes com bócio uni ou multinodular em eutireoidismo. O objetivo inicial era avaliar a frequência de PTC em pacientes com nódulo de tireóide tratados (n=7,859) e não tratados (n=20,055) com levotiroxina. Os pacientes tratados apresentaram níveis séricos mais baixos de TSH ($P < 0.0001$) e menor prevalência de PTC (3,2 vs 5,1%; $P < 0,0001$). A frequência de PTC foi menor em pacientes com níveis de TSH $< 0,4\text{mU/ml}$ (189 / 10,059; 1,9%) e maior incidência em pacientes com TSH $> 3.4\text{mU/ml}$ (21/127, 16,5%). Não foi observada influência da idade ou da presença de nódulo único ou múltiplo. Os autores concluíram que pacientes com bócio nodular (uni ou multinodular) tratados com levotiroxina apresentam menores níveis de TSH e menor incidência de malignidade (PTC) futura.

1.4 - DOENÇA TIREOIDEANA AUTO-IMUNE E NÓDULO DE TIRÓIDE

Na maioria dos estudos retrospectivos relatados observa-se uma tendência de correlação entre a malignidade da tireóide e DAT (52-58). Em acordo com as recentes recomendações da *American Thyroid Association* (ATA) para nódulos da tireóide, existe a possibilidade de maior taxa de malignidade em nódulos nas tireóides envolvidas com Tireoidite de Hashimoto (TH) (22,52).

Anil e cols. (57) demonstraram malignidade de 1,0% no grupo com TH (2/191 nódulos) vs. 2,7% no grupo de controle (19/713), sem significado estatístico. Os consensos atuais recomendam a dosagem dos níveis de anticorpos anti-TPO e anticorpos anti-tireoglobulina (Ac-Tg) apenas nos casos em que haja elevação do TSH na primeira investigação (8,9,22,35).

Em consonância com os dados de Anil (57), o grupo de Mukasa e cols. (59) estudou a prevalência de malignidade e lesões adenomatosas detectadas pela US de rotina em portadores de DAT (TH e doença de Graves). Observaram maior taxa de malignidade (1,77% vs. 0,97%) em portadores de nódulos maior que 1cm ou menores que 1cm com características suspeitas ao US que

apresentavam TH em relação a portadores de doença de Graves. As lesões adenomatosas também foram mais frequentes no grupo de tireoidite de Hashimoto e em pacientes mais jovens (< 40 anos).

1.5 - CINTILOGRAFIA E NÓDULO DE TIRÓIDE

Com base no atual consenso brasileiro (9), recomenda-se a avaliação de nódulos com cintilografia tireoidiana em casos de nódulo funcionante (TSH subnormal) (recomendação A). O nódulo hiperfuncionante é quase sempre benigno, enquanto o nódulo não funcionante (90% dos casos) apresenta risco estimado de 10 a 20% de malignidade (8,9,22). O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo ou Pertecnato-^{99m}Tc. Além da indicação para a detecção de nódulos hiperfuncionantes, o mapeamento está indicado na determinação do *status* funcional de um nódulo cuja citologia foi indeterminada, objetivando a detecção de um nódulo quente (provável adenoma folicular), bem como na diferenciação entre os nódulos, em bócio multinodular (45).

1.6 - ULTRA-SONOGRAFIA E NÓDULO DE TIRÓIDE

A ultra-sonografia cervical é o método de escolha para o estudo dos nódulos de tireóide e permite avaliar as dimensões, a localização e as características sugestivas de malignidade, bem como a identificação de linfonodos suspeitos (8,9,14,22,33,35,60). O Quadro 1 menciona as características ultrassonográficas sugestivas de malignidade, classicamente utilizadas na avaliação do nódulo de tireóide.

Quadro 1 – Parâmetros ultrassonográficos sugestivos de malignidade no nódulo de tireóide

Benignos	Malignos
iso ou hiperecogenicidade	hipoecogenicidade
macro-calcificações	micro-calcificações
halo fino e bem definido	halo irregular ou ausente
borda regular	borda irregular
ausência de crescimento invasivo	crescimento invasivo
ausência de linfonomegalia	linfadenopatia regional
vascularização central ausente	vascularização central predominante

Adaptado de Lew e cols. (14).

Os vários estudos disponíveis na literatura demonstram resultados não consensuais, mas apontando para a mesma direção, em relação à valorização da avaliação pela US dos nódulos tireoidianos que visa determinar as características de malignidade (8,14,22,38,46,51,60). Segundo Leenhardt e cols. (61), a hipoecogenicidade detectada pelo US possui valor preditivo positivo moderado (50-63%) para malignidade no nódulo de tireóide, com alta sensibilidade (75%) e especificidade (61-83%).

Outros critérios de relevância na predição de malignidade pela ultrassonografia, classicamente descritos na literatura, envolvem a descrição do diâmetro, das características da borda, textura e calcificações (8,9,22,33,35,60). Li e cols. (58) revisaram retrospectivamente 115 nódulos de pacientes com PTC. As microcalcificações estiveram diretamente associadas à malignidade do nódulo da tireóide, bem como fluxo central predominante e borda irregular, foram altamente sugestivos de PTC. Por sua vez, Gonzalez-Gonzales e cols. (62), em análise dos resultados de 341 nódulos tireoidianos ao US, obtiveram a presença de microcalcificações como única variável que manteve associação significativa com malignidade, pela análise de regressão logística, enquanto Moon e cols. (46) verificaram presença de fluxo central em nódulos benignos e ausência de fluxo como critério mais freqüente em nódulos malignos, na análise de 1083 nódulos de

tireóide. Esses dados corroboram as conclusões do grupo de Cantisani e cols. (48), que estudaram os aspectos do fluxo vascular pelo Doppler ao US de 1090 pacientes. Os autores concluíram que o padrão de fluxo não pode ser usado isoladamente para prever malignidade com confiança e a PAAF continua sendo obrigatória para definir a natureza do nódulo.

Na busca de se avaliar a correlação desses parâmetros com dados clínicos e laboratoriais, Baier e cols. (63) avaliaram os dados ultrassonográficos de 944 nódulos de tireóide e verificaram associação freqüente para nódulos malignos de morfologia predominantemente sólida em indivíduos com menos de 45 anos de idade. Choi e cols. (64), não obtiveram associação entre idade e malignidade em nódulos com citologia indeterminada na avaliação inicial. Os autores estudaram 165 pacientes com citologia indeterminada diagnosticados como “tumor folicular”. Não houve diferença na predição de malignidade quanto ao sexo, idade (≥ 45 anos), tamanho do nódulo e características ao US, a não ser pela presença de fluxo central ao Doppler.

De acordo com a literatura, a freqüência de malignidade em nódulos da tireóide com diâmetro maior que 4cm e citologia indeterminada varia de 10 a 30% (22,43,63-66). Rosário e cols. (45) observaram malignidade presente em 23,5% (24/102) dos casos de citologia indeterminada e 19/25 (76%) destes nódulos tinham características suspeitas ao ultra-som em comparação a 6,5% dos nódulos sem aspectos suspeitos ao US.

Na tentativa de se aprimorar a acurácia diagnóstica da PAAF, novos métodos têm sido empregados no estudo dos nódulos de tireóide, como a ressonância magnética e a impedância elétrica. Stojadinovic e cols. (67) estudaram 216 pacientes com nódulos da tireóide, submetidos a estudo de US e impedância elétrica (EIS) de varredura, antes da PAAF e tireoidectomia. O modelo criado com análise de sistema *Bayesian Network* demonstrou malignidade [AUC =0,88 (95% CI: 0,82–0,94)] em nódulos da tireóide pela técnica de EIS. Os valores positivos e negativos preditivos do modelo foram 83% e 79%, respectivamente. Esses estudos carecem do emprego da técnica em larga escala, com protocolos mais elaborados e de longo seguimento para definição da eficácia real e aplicabilidade prática desses métodos.

1.7 - CITOLOGIA EM NÓDULO DE TIREÓIDE

A PAAF se apresenta como o método mais importante para a definição de malignidade no manejo e acompanhamento do nódulo de tireóide, mostrando elevada sensibilidade, que varia de 65% a 98% e alta especificidade, que gira em torno de 72% a 100%, sendo considerada como método de referência na avaliação dos nódulos de tireóide (8,68-70). A taxa de resultados falso-positivos para detecção de câncer varia de 0 a 7% e o de falso-negativos, de 1% a 11% (8,68).

A experiência do médico que realiza a punção é de fundamental importância para a execução do procedimento (PAAF), e deve ser efetivado preferencialmente guiado por US (PAAF-US). Igualmente relevante é a experiência do patologista que interpreta o material aspirado e determina o diagnóstico citológico que orientará a conduta terapêutica. O procedimento é simples, rápido, seguro, de baixo custo, e praticamente desprovido de complicações (8,9,22,69).

Quanto às variáveis citológicas, historicamente, o diagnóstico indeterminado ou “tumor folicular” foi por muito tempo um importante hiato nas definições de conduta frente à possibilidade de malignidade nessas lesões. O atual consenso brasileiro (9) estabelece quatro possíveis resultados citopatológicos: benigno, maligno, suspeito de malignidade (neoplasia folicular ou de Hürthle) ou não-diagnóstico. Segundo a literatura, amostras com resultados indeterminados (“tumor folicular”) representam cerca de 15-30% (8,9,22), e o consenso brasileiro recomenda a realização de cintilografia com iodo radioativo nesses casos, com possível indicação cirúrgica diante de um resultado de nódulo “frio”. Considerando que cerca de 70-80% das lesões “indeterminadas” são benignas à histologia final (8,16,22,23,33,35,45), a indicação cirúrgica nesses casos carece de definição mais precisa, com base em uma análise citopatológica mais detalhada e melhor correlação com dados de ultrassonografia, que vem mostrando importantes parâmetros de malignidade nesses casos (8,23,45).

Em função da escassez de dados citopatológicos consistentes na literatura, a reunião de 195 especialistas em outubro de 2007, possibilitou a criação da classificação de Bethesda, que vem

sendo adotada para nortear o padrão de diagnóstico cito-patológico, com importante correlação de malignidade à histologia final. Esse sistema consiste na classificação em seis categorias associadas ao risco de malignidade (71). O sistema de Bethesda baseou-se na concordância cito-histológica de 3207 punções aspirativas de 2468 pacientes. O Quadro 2 demonstra as categorias de diagnóstico citológico, bem como o risco de malignidade:

Quadro 2 - Classificação citológica pelo sistema de Bethesda e correlação com risco de malignidade em nódulos de tireóide

Classificação de Bethesda para Citopatologia de Tireóide	Risco de Malignidade
I – NÃO DIAGNÓSTICA ou INSATISFATÓRIA *Somente fluido de cisto: a ausência de representação de células foliculares.	1-4%
II – BENIGNA * Nódulo benigno – aspecto folicular (adenomatóide; colóide); • Tireoidite de Hashimoto; processo inflamatório; • Tireoidite granulomatosa; processos subagudos; outros;	0-3%
III – ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO OU LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO • <i>O QUE NÃO PUDER CLASSIFICAR COMO BENIGNO, SUSPEITO E MALIGNO</i>	5-15%
IV – NEOPLASIA FOLICULAR ou SUSPEITO	15-30%
V – SUSPEITO PARA MALIGNIDADE • Suspeita de carcinoma papilífero • Suspeita de carcinoma medular • Suspeita de carcinoma com metástase • Suspeita de linfoma; • Outras	60-75%
VI – MALIGNA • Carcinoma papilífero de Tireóide • Carcinoma pouco diferenciado • Carcinoma medular de Tireóide • Carcinoma indiferenciado • Outros	97-99%

Adaptado de Theoharis e cols. (71).

Esse sistema classificatório permitiu a uniformidade das informações compartilhadas por patologistas, clínicos e cirurgiões, proporcionando maior correlação entre risco de malignidade e resultado citológico apresentado, possibilitando a definição da conduta mais adequada. Reforça-se aqui a relação de malignidade prevista em 15 a 30% para nódulos com resultado indeterminado, categoria IV de Bethesda, cuja indicação seria de cintilografia com iodo e possível tratamento cirúrgico, com base no consenso brasileiro atual (9), não sendo considerados os parâmetros de ultrassom e cito-patologia nesses casos.

Em função desses aspectos, diversos são os estudos sobre as variáveis citológicas que determinariam malignidade nos nódulos tireoidianos (72-78). Segundo Kelman e cols. e Goldstein e cols., a presença de atipias freqüentes em nódulos com citologia indeterminada aponta para maior probabilidade de nódulo maligno (72,73). Lubitz e cols. (74) estudaram 144 pacientes e obtiveram resultados confirmando que nove de 17 características citológicas examinadas estavam associadas à malignidade. Após análise multivariada, apenas a presença de transgressão vascular e/ou fendas nucleares relacionaram-se fortemente à presença de malignidade nos nódulos investigados.

Yehuda e cols. (75) estudaram o valor preditivo de determinadas variáveis citológicas, incluindo “atipia”, na predição de malignidade do nódulo de tireóide em 111 pacientes tratados cirurgicamente, em Toronto (Canadá), no período de 2000 a 2005. Os autores detectaram 62 casos (56%) de nódulos malignos à histologia final. Micro-nucléolos, irregularidade nuclear e cromatina densa foram as características mais freqüentemente encontradas no grupo com câncer, com probabilidade de 83% de malignidade na presença das três variáveis. Atipia celular esteve presente em 66% dos nódulos malignos em comparação a 78% dos casos benignos, mas sem significância estatística. Pseudo-inclusões, estruturas papilares, arquitetura micro ou macrofolicular e corpos psammomatosos não se mostraram significativos nesse estudo.

Em resumo, diversos parâmetros citológicos e clínico-laboratoriais foram estudados nos últimos anos, na tentativa de se estabelecer preditores de malignidade em nódulos de tireóide, sobretudo, aqueles com citologia indeterminada, conforme demonstra o Quadro 3.

Quadro 3 – Parâmetros de malignidade em nódulo com citologia indeterminada

Autores	Amostra (N)	% de Malignidade	Preditores de Malignidade
Cersosimo (1993) (76)	33	15%	Linfoadenopatia
Tyler (1994) (77)	43	19%	Idade (> 50 anos)
Carpi (1996) (78)	70	16%	Atipia / Diâmetro > 4cm
Tutle (1998) (79)	103	21%	Nódulo solitário / Sexo masculino
Kelman (2001) (72)	54	13%	Atipia
Goldstein (2002) (73)	83	11%	Atipia
Sclabas (2003) (80)	73	15%	Diâmetro > 2cm
Giorgadze (2004) (81)	169	45%	Diâmetro > 2cm / Idade > 40 anos
Yehuda (2010) (75)	111	56%	Núcleo irregular; micro-nucleólos; cromatina densa vs. Atipia (NS)

*Adaptado: Fonte Banks ND, et al. *Thyroid* 2008;18: 933-41.
Yehuda M, et al. *Arch Otolaryngol Head Neck* 2007;133:477-480.

1.8 - PREDIÇÃO DE RISCO PARA MALIGNIDADE NO NÓDULO TIREOIDIANO

Nenhum sinal clínico, laboratorial, citológico ou ultrassonográfico isolado é patognomônico de malignidade na avaliação do nódulo de tireóide, mas a associação de vários sinais tais como hipocogenicidade, contornos irregulares e microcalcificações ao estudo de US, pode tornar-se altamente sugestiva de malignidade (8,9,14,33,35,45,46).

A combinação de marcadores clínico-laboratoriais com características sugestivas de risco à avaliação do ultra-som classicamente conhecidas (borda irregular, microcalcificações, fluxo central ao Doppler, hipocogenicidade) e parâmetros citológicos tem sido alvo freqüente de estudos novos, objetivando o estabelecimento de modelos de predição de malignidade em nódulos de tireóide, incluindo nódulos com citologia indeterminada (33,35,45,64-67,82,83).

Alves e cols. (82) estudaram os preditores clínicos, cintilográficos, ultrassonográficos e citológicos de 110 pacientes (98 mulheres e 12 homens), com idades entre 2 e 77 anos, em Ribeirão Preto (SP). Verificaram que entre os testes diagnósticos, a citologia aspirativa apresentou os melhores resultados (sensibilidade: 94%, especificidade: 97%) em comparação com cintilografia (sensibilidade: 89%, especificidade: 21%) e ultra-sonografia (sensibilidades entre 60 e 100% e especificidades entre 25 e 69%).

Em estudo recente, foi proposta uma análise de pontuação de risco com base na idade dos pacientes (50 anos), tamanho do nódulo (2,5 cm) e critérios citológicos (atipias nucleares) para pacientes apresentando resultado citológico de PAAF indeterminado ou suspeito (50). Para nódulos com menos de 2,5cm de diâmetro, o risco de malignidade aumentou em 53% para cada centímetro abaixo de 2,5cm.

O conhecimento de que nódulos com citologia indeterminada apresentariam risco variável de malignidade conforme as características de idade, diâmetro do nódulo, parâmetros citológicos e de ultra-som (8,13-16,23,35), abrem a discussão sobre a necessidade da repetição da PAAF em nódulos inicialmente benignos à citologia e da busca de correlação de fatores semelhantes do ponto de vista clínico-laboratorial e de imagem, capazes de prever malignidade nesse grupo específico de nódulos. O consenso brasileiro atual e os dados da ATA estabelecem que uma nova punção (PAAF) deva ser realizada apenas em casos de crescimento do nódulo maior do que 20% do diâmetro em até 1 ano de acompanhamento, não se considerando os aspectos do US na 1ª avaliação ou seguimento, questão que vem sendo objeto de recentes estudos (83-86). Não existem dados consistentes na literatura internacional quanto ao impacto dos níveis de TSH, presença de DAT, nódulo frio à cintilografia, entre outros fatores de risco, como padrão ultrassonográfico, como preditores de malignidade nesse grupo específico de pacientes de nódulos com citologia inicial benigna.

1.9 - SEGUIMENTO EM NÓDULOS DE TIREÓIDE COM CITOLOGIA INICIAL BENIGNA

O valor da PAAF de tireóide repetida durante o seguimento do nódulo com 1ª citologia benigna permanece controverso e as orientações das sociedades indicam que as lesões benignas podem ser seguidas anualmente por US somente (8,9,22). Em casos de crescimento do nódulo equivalente a menos de 20% do diâmetro em duas dimensões em nódulos sólidos ou na porção sólida de nódulos mistos, o intervalo de acompanhamento ao US pode ser mais longo, realizado a cada 3 a 5 anos (8,22,46). Não há consenso quanto à necessidade de se repetir a citologia após um primeiro resultado benigno e os dados atuais continuam escassos, em constantes mudanças e controversos (35). Informações presentes no consenso britânico sobre o manejo de nódulos de tireóide, com base no sistema de classificação citológica “Thy 1-5”, indicam nova PAAF em nódulos supostamente benignos (“Thy 2”) após 3 a 6 meses, independente dos achados clínicos ou ultrassonográficos, para confirmação diagnóstica (13,23) e redução da taxa de resultados falso-negativos.

Buscando avaliar o impacto de se repetir ou não a PAAF-US e em que perfil específico de pacientes, Kwak e cols. (83) avaliaram a correlação ecográfico-citológica na definição de se indicar ou não a repetição de citologia aspirativa no seguimento de 672 nódulos de tireóide. Os autores obtiveram alto risco de malignidade (92 a 98%) em nódulos designados como “malignos” ou “suspeitos para malignidade” à citologia, independentemente dos achados ao US. No entanto, para nódulos com citologia inicial benigna, a presença de características suspeitas de malignidade ao US foram indicativas de malignidade em mais da metade dos casos (56,6% vs. 2,9%). A repetição da PAAF nesse grupo com citologia inicial benigna mostrou citologia “suspeita” ou “maligna” em 15 casos (93,8%) do total de 16 carcinomas tireoidianos detectados no seguimento. Os autores sugerem a repetição de PAAF em nódulos com citologia inicial benigna e achados suspeitos de malignidade ao US.

Esses resultados do grupo de Kwak (83) são corroborados por Illouz e cols. (84), ao analisarem retrospectivamente os dados de 119 nódulos operados em que verificaram um número

significativo de nódulos malignos que não foram diagnosticados pela primeira citologia (10 em 44 pacientes; 22,7% dos casos cirurgicamente tratados), quando da repetição seriada de PAAF. Os autores recomendam um mínimo de três PAAFs para reduzir a incidência de resultados falso-negativos (FN) em nódulos com citologia inicial benigna.

Assim sendo, alguns aspectos dos atuais consensos (9,22,23,35) carecem de discussão a cerca da conduta frente a nódulos com citologia inicial benigna: quando e quantas vezes seria necessário repetir a PAAF-US a fim de se definir o nódulo como benigno, permitindo uma conduta realmente conservadora nesses casos?; Ou apenas o seguimento clínico seria realmente o critério mais significativo para indicar uma nova punção?; A avaliação ultrassonográfica do nódulo tireoidiano mudaria a conduta frente à indicação de nova PAAF-US em casos de citologia inicial benigna?.

Segundo dados recentes, o risco de malignidade é menor para nódulos com US sem características suspeitas (0,6%) em comparação aos que apresentam US suspeito de malignidade (20,4%), em nódulos de tireóide com resultados citológicos inicialmente benignos (85). De 122 nódulos de tireóide tratados cirurgicamente neste grupo, 23 (18,8%) foram malignos, oriundos de nódulos supostamente benignos na primeira avaliação, reabordados em um intervalo médio de seguimento entre as punções de 15,6 meses. Os autores concluíram que repetir a PAAF em nódulos inicialmente benignos com características suspeitas ao US, aumentou a taxa de detecção de nódulos malignos no seguimento.

Uma análise retrospectiva de mais de dez mil PAAFs (2007), demonstrou que PAAFs seriadas aumentaram a acurácia diagnóstica em 8% (de 90 a 98%) (86). A repetição da biópsia reduziu a taxa de diagnóstico FN de uma média de 5,2% para menos de 1,3% em nódulos com resultados inicialmente benignos.

Alexander e cols. (87) seguiram 268 pacientes com 330 nódulos de tireóide benignos, submetidos à PAAF guiada por US, em um intervalo médio de 20 meses, demonstrando que a PAAF de repetição detectou um caso maligno em 74 nódulos.

Quanto à frequência de malignidade em nódulos com citologia inicial benigna, Shin JH e cols. (88) detectaram seis casos malignos nos 44 pacientes (13,6%) do grupo de re-punção comparado a detecção de três tumores malignos em 143 pacientes (2,1%) submetidos a controle apenas com US. Orlandi e cols. (89) estudaram 799 amostras satisfatórias de PAAF-US seriadas realizadas em frequência anual, oriundas de 302 pacientes seguidos por 2 a 12 anos. Os autores concluíram que, na ausência de manifestações clínicas suspeitas e com pelo menos três citologias benignas, o acompanhamento dos nódulos pela PAAF poderia ser descontinuado.

Outros investigadores relataram casos de carcinomas detectados em supostos nódulos benignos (90-92). Park e cols. (90) encontraram PTC oculto em 9,2% de bócios adenomatosos e 4,3% dos adenomas foliculares após revisão da histologia de 1095 espécimes cirúrgicas de tireóide. Arora e cols. (93) identificaram oito casos de malignidade da tireóide (2%) de 480 nódulos benignos após tireoidectomia total. Já Baloch e cols. (94) encontraram uma prevalência de malignidade de 50 em 101 (49%) dos casos tratados cirurgicamente com citologia inicial “não diagnóstica” (5 a 20% dos casos). Não houve resultado falso-positivo e todos os casos malignos submetidos à cirurgia foram confirmados.

Quanto à frequência e períodos de intervalo entre as coletas de citologia pela PAAF, Flanagan e cols. (95) estudaram 402 pacientes, submetidos à cirurgia de tireóide durante um período de 22 meses. A repetição criteriosa até a 3ª PAAF aumentou a sensibilidade para lesão maligna de 81,7% para 90,4% e reduziu a taxa de FN de 17,1% para 11,4%. Não houve aumento de sensibilidade entre a 3ª e 5ª coletas de citologia pela PAAF, estipulando o número de corte de até três procedimentos para definição de suspeita de malignidade e conduta clínica ou cirúrgica.

Esses resultados vão ao encontro dos dados da revisão dos consensos da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), da ATA e da *European Thyroid Association* (35), em que se observou que 31% dos 166 especialistas entrevistados solicitariam nova PAAF após 6 a 12 meses da detecção de um nódulo com citologia inicial benigna, independentemente das orientações dos respectivos consensos (8,22,35) quanto ao critério baseado no crescimento do

nódulo, indicando tendência à modificação da conduta de seguimento para pacientes com nódulos de tireóide. Dados do grupo de Kwak e cols. (85) mostram que cerca de 25% dos nódulos com citologia inicial benigna submetidos à PAAF de repetição apresentaram crescimento significativo (> 15% do volume inicial em um ano). No entanto, a taxa de malignidade encontrada foi de 1,4% (2/139) nesse grupo vs. 20,4% pelo critério ultrassonográfico. Esses dados ampliam as discussões a cerca da necessidade de revisão dos atuais protocolos, quanto ao seguimento e repetição de PAAF em nódulos com citologia inicial benigna e o possível impacto dos dados do ultra-som de tireóide nesse grupo específico de pacientes (8,9,13,22,83,85).

A precisão destas variáveis clínicas e laboratoriais, de ultra-som ou cintilografia, da citologia e repetição futura da PAAF, como preditores de malignidade nos nódulos de tireóide ainda gera controvérsias na prática clínica atual e carece de novos estudos para definição e criação de modelos de predição mais acurados, que orientem melhor a conduta clínico-cirúrgica, inclusive em nódulos com citologia indeterminada e com citologia inicialmente benigna.

2. OBJETIVOS

2.1 - Objetivos Gerais

Avaliar os aspectos clínicos, ultrassonográficos, cintilográficos e cito-patológicos envolvidos na predição de malignidade no nódulo de tireóide.

2.2 - Objetivos Específicos

1. Avaliar os parâmetros de malignidade no nódulo de tireóide, isoladamente e de modo simultâneo, para aplicação clínica como modelo de predição de malignidade;
 - Definir os aspectos encontrados na avaliação ultrassonográfica relacionados à malignidade no nódulo de tireóide;
2. Definir o impacto do ultra-som e das variáveis verificadas na citologia, de acordo com a classificação de Bethesda, na predição de malignidade em nódulos com citologia indeterminada;
3. Avaliar a importância da repetição da PAAF em nódulos com citologia inicial benigna;
 - Definir os aspectos preditores de malignidade no nódulo de tireóide com citologia inicial benigna.

3. HIPÓTESES

3.1 – Hipótese Inicial (H0)

A correlação de fatores clínicos, laboratoriais (níveis de TSH e/ou presença de doença auto-imune tireoidiana), ultrassonográficos, cintilográficos e cito-patológicos simultaneamente, em um modelo de predição de malignidade, proporcionará maior acurácia diagnóstica para definição de malignidade no nódulo de tireóide, servindo de guia prático para o manejo clínico-cirúrgico.

3.2 – Hipótese 1 (H1)

- 1) Os parâmetros de ultra-som (borda irregular, microcalcificações, fluxo central e hipoecogenicidade) e das variáveis verificadas na citologia, de acordo com a classificação de Bethesda, podem aumentar a acurácia diagnóstica na predição de malignidade em nódulos com citologia indeterminada;
- 2) A repetição da PAAF em nódulos com citologia benigna na 1ª avaliação e ultra-som suspeito para malignidade deve ser indicada, em função de possível malignidade não diagnosticada à avaliação inicial nesse grupo de pacientes;

4. METODOLOGIA

4.1 - Pacientes

Foram inicialmente avaliados os dados de 151 pacientes com 194 nódulos de tireóide, sendo incluídos para análise estatística os dados de 143 pacientes tratados cirurgicamente no período de 1998 a 2008, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), apresentando 65% (93) de nódulos benignos e 35% de lesões malignas (50) pela histologia. Foram excluídos oito pacientes e 51 nódulos devido à insuficiência de dados para análise.

4.1.1 - Critérios de Inclusão

Foram incluídos os nódulos de pacientes submetidos à tireoidectomia total ou parcial no HC-Unicamp no período de 1998 à 2008, acompanhados no serviço de tireóide, que tiveram sua correlação clínica, ultra-sonográfica e cintilográfica adequadamente relatadas em prontuário médico (análise retrospectiva), sendo considerado o nódulo de maior suspeita quando na presença de BMN, para efeito de tratamento estatístico.

4.1.2 - Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise nódulos submetidos à realização de citologia em serviço externo (PAAF), que impossibilitasse a correlação cito-histológica ou a revisão da citologia pelos autores; além da insuficiência de dados em prontuários (clínicos, laboratoriais, imagem ao US e cintilografia). Foram excluídos os nódulos de menor suspeita de malignidade na presença de BMN bem como os tumores incidentais de lobo contra-lateral, para efeito de estudo estatístico.

4.2 – Desenho do Estudo

Trata-se de análise retrospectiva e comparativa, em corte transversal, por revisão de prontuários dos dados clínico-laboratoriais, de ultra-som e da cintilografia da época da cirurgia. O bócio foi considerado uninodular (NU) se ao exame anatomopatológico identificou-se apenas um nódulo tireoidiano e multinodular (BMN), se mais de um nódulo era identificado. O diagnóstico de BMN ou NU baseou-se no resultado histológico da peça cirúrgica, analisado por patologista especialista na área, do Departamento de Anatomia Patológica da FCM-Unicamp.

Foi realizada revisão da citologia da época, em caráter prospectivo, por cito-patologista experiente em lesões tireoidianas (P.S.M.) em conjunto com o autor. As variáveis clínico-laboratoriais e de imagem (US e cintilografia) foram previamente definidas com base na literatura consensual (8,9,13,22,23) e comparadas, sendo posteriormente definidos os marcadores de risco de malignidade após análise multivariada (objetivo 1).

Do total de 143 casos, foram estudados também 80 casos selecionados de nódulos com citologia indeterminada, sendo comparados quanto aos preditores clínicos, ultrassonográficos e variáveis citológicas pela classificação de Bethesda para malignidade (objetivo 2).

Finalmente, estudamos 35 de 143 nódulos com resultados citológicos inicialmente benignos submetidos à PAAF-US de repetição (Fig.1), sendo comparados quanto aos preditores clínicos, ultrassonográficos e de cintilografia para malignidade futura nesse grupo específico de nódulos (objetivo 3). A repetição da PAAF-US foi indicada sistematicamente, em períodos de 6-18 meses em geral, independente da velocidade de crescimento ou aspecto ultrassonográfico do nódulo, sendo os dados comparados retrospectivamente após o tratamento cirúrgico.

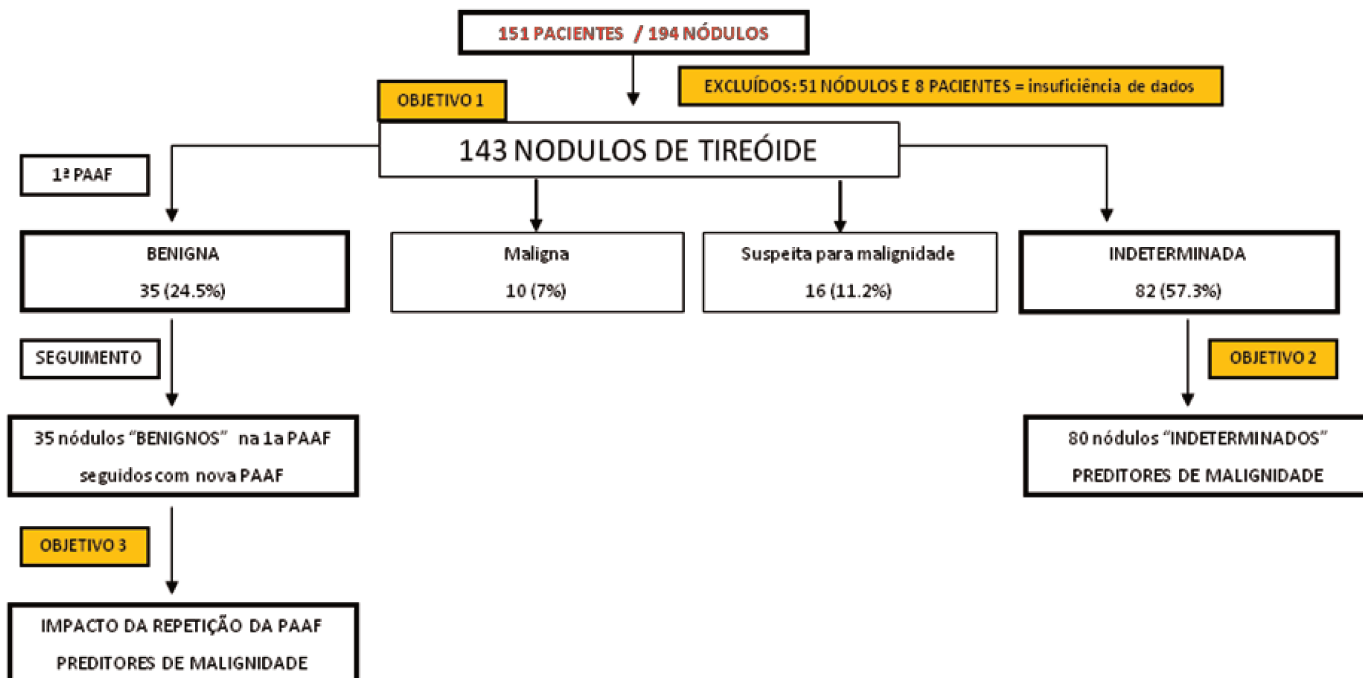


Fig. 1 – Desenho do Estudo – 143 nódulos de tireóide, HC-Unicamp.

O seguimento médio foi $33,9 \pm 41,7$ meses. A indicação cirúrgica foi baseada em dados clínicos (sintomas, dados laboratoriais e características suspeitas ao US) e citológicos. A indicação cirúrgica mais comum foi a citologia indeterminada e a Tabela 1 demonstra os critérios utilizados na população estudada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (parecer N° 844/2008 de 21/10/08) e contemplado com auxílio regular de pesquisa pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo 2008/10183-7) e programa de demanda social CAPES (33003017065P0) ao aluno.

TABELA 1 – Critério indicador da cirurgia tireoidiana no tratamento de portadores de nódulos de tireóide, do Hospital de Clínicas, Unicamp

Critério Indicador	N	%
Sintomas compressivos	26	18,7%
PAAF inconclusiva	14	10,2%
Cintilografia – Nódulo “Frio”	06	4,3%
PAAF diagnóstica (malignidade)	13	9,35%
PAAF indeterminada	50	35,9%
PAAF suspeita + US positivo	27	19,4%
US positivo (características suspeitas)	03	2,15%

PAAF: punção aspirativa por agulha fina; US: ultra-som.

4.3 - Variáveis Clínico-laboratoriais

As variáveis clínicas analisadas foram idade (≥ 45 anos vs. < 45 anos) e sexo. O ponto de corte de 45 anos foi baseado na literatura vigente (8,9,22,96-98). Os nódulos foram considerados como não funcionantes (eutireoidianos) se a avaliação laboratorial prévia à tireoidectomia demonstrou função tiroideana normal, a saber, dosagens de T4L e de TSH dentro dos valores de referência e sem evidência cintilográfica de nódulo hipercaptante. Os nódulos foram considerados como funcionantes ou tóxicos se a avaliação laboratorial prévia à tireoidectomia demonstrou hiperfunção tiroideana, a saber, dosagens elevadas de T4L e/ou de triiodotironina livre (T3L) e diminuídas de TSH e evidência cintilográfica de um ou mais nódulos hipercaptantes. A presença de dosagens

elevadas dos anticorpos anti-tireoperoxidase (Ac-TPO) e anti-tireoglobulina (Ac-Tg) definiu a presença de doença tireoidiana auto-imune (DAT).

4.4 - Dosagens Hormonais

As variáveis laboratoriais foram coletadas conforme resultados descritos em prontuário médico, de forma retrospectiva. Foram analisados os níveis séricos de TSH, T4L, Ac-TPO e Ac-Tg, sempre que realizados no laboratório central do HC-Unicamp. Os níveis de TSH foram dosados através de electroquimioluminescência (EIA) – técnica sandwich, utilizado em analisador de imunoensaio Elecsys TSH (Roche), sendo considerado intervalo de normalidade de 0,4 a 4,5 μ UI/ml. Os níveis de T4L foram dosados através de EIA – princípio de competição utilizado em analisador de imunoensaio Elecsys FT4 (Roche), sendo considerado intervalo de normalidade de 0,9 a 1,8 ng/ml. Os anticorpos Ac-TPO e Ac-Tg foram dosados por EIA, princípio de competição utilizado em analisador de imunoensaio Elecsys Anti-TPO (Roche), sendo considerados valores normais inferiores a 35 μ UI/ml e 115 μ UI/ml, respectivamente. Todos os pacientes foram avaliados laboratorialmente.

4.5 - Cintilografia e Captação Tireoidiana de Pertecnetato-^{99m}Tc

A metodologia para realização da captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc foi padronizada pelo Serviço de Medicina Nuclear (99), sendo indicada em casos de TSH suprimido e/ou 2ª citologia indeterminada. Nos 15 dias que precediam ao exame, os pacientes foram orientados a excluir da dieta alimentos ricos em iodo e produtos de cuidado pessoal contendo iodo. Vinte minutos após a injeção venosa de 10 mCi (370 MBq) de pertecnetato-^{99m}Tc procedeu-se à captação e cintilografia da tireóide. Os dados referentes à cintilografia e captação tireoidiana foram coletados através da

revisão dos prontuários da época, sendo os nódulos classificados em quente, frio ou morno. A cintilografia foi realizada em 68 dos 143 pacientes.

4.6 - Ultra-sonografia e PAAF guiada por Ultra-som

Os dados de ultrassonografia foram coletados de todos os pacientes do estudo através de revisão de prontuário da época da cirurgia, baseado no laudo de exame disponível, com análise descritiva morfológica da tireóide, englobando dimensões dos lobos, ecotextura do parênquima, descrição dos nódulos (tamanho em três dimensões, ecogenicidade, regularidade da borda, fluxo e calcificações), realizados no Serviço de radiologia (ultra-som) do HC-Unicamp, obtidos em aparelho de US com frequência múltipla linear com transdutor de 10-12 MHz para análise morfológica e 4.5-7 MHz para análise de Doppler.

A PAAF-US foi indicada em nódulos com diâmetro maior ou igual a 1cm e menores que 1cm na presença de características suspeitas ao US: hipocogenicidade, microcalcificações, irregularidade da borda e fluxo central ao Doppler (8,9,13,22,61). A presença de uma destas características definiu o nódulo como suspeito para malignidade ao US (“US positivo”) e foi seguido de estudo citológico. Se o nódulo não evidenciava nenhuma característica suspeita, foi classificado como benigno ao US (“ultra-som negativo”).

A PAAF-US foi realizada com agulha de calibre 22-G, sem anestesia local, por examinador experiente, do serviço de radiologia do HC-Unicamp. Se o aspirado apresentava-se hemorrágico, uma agulha de calibre 25-G era utilizada. O material aspirado foi expresso em lâminas de vidro fosco, secado ao ar e corado com método de Papanicolau (97). Pelo menos três amostras foram obtidas para uma análise citológica adequada.

4.7 - Variáveis Citológicas e Sistema de Classificação de Bethesda

A análise citológica baseou-se no sistema de classificação de Bethesda (71). Todas as lâminas contendo material de PAAF-US foram revisadas pelo mesmo cito-patologista, membro do departamento de patologia (P.S.M) em companhia do autor (F.F.R.M), para confirmar os resultados e re-classificar os casos conforme o sistema de Bethesda. Esta revisão foi realizada às cegas e os resultados foram comparados com o resultado originalmente obtido.

O resultado da PAAF-US foi re-classificado de acordo com as seis categorias de Bethesda: insatisfatório (I), benigna (II), lesão folicular de significado indeterminado (III), tumor/neoplasia folicular (IV), suspeito de malignidade (V) e maligno (VI). O resultado benigno incluía nódulo colóide, hiperplasia adenomatosa, tireoidite linfocítica e doença de Graves. A categoria indeterminada (III e IV) incluiu lesão folicular, tumor de células de Hurlé e de células atípicas, que não poderia excluir malignidade. A neoplasia folicular demonstrou arquitetura folicular, núcleos sobrepostos, hiper-celularidade, escasso material colóide e sem alterações nucleares específicas do PTC. O resultado da PAAF-US foi considerado suspeito para malignidade quando demonstrado a presença de estruturas papilares ou arquitetura folicular com sobreposição e/ou alargamento nuclear, irregularidade do contorno, pseudo-inclusões e fendas.

As amostras insatisfatórias não foram incluídas nos cálculos, sendo considerado o mínimo de 6 grupamentos de 10 células foliculares para amostra satisfatória (22,71). Os resultados para malignidade foram confirmados através de cirurgia e exame anátomo-patológico.

Todos os tumores malignos identificados foram classificados pelo AJCC = União Internacional contra o câncer (AJCC = UICC) sistema de classificação com base em parâmetros de pTNM e idade (97). Este sistema de classificação é recomendado para os tumores de todos os tipos, incluindo o câncer da tireóide (97), sendo um método útil para descrever a extensão do tumor (98).

4.8 - Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva com apresentação de medidas de posição e dispersão para as variáveis quantitativas e de tabelas de frequências para variáveis qualitativas. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi realizada através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a verificação de associação entre duas variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

Para analisar a relação entre idade e malignidade no nódulo de tireóide verificada após análise multivariada, uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi criada para a identificação do ponto de corte específico de relação entre idade e malignidade para a casuística analisada, sendo definidos os valores de sensibilidade e especificidade relacionados com o câncer de tireóide.

A identificação de fatores associados ao diagnóstico final da doença foi realizada através da análise de regressão logística múltipla, para todos os grupos estudados. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Os testes estatísticos foram realizados em colaboração com a Câmara de pesquisa e estatística da FCM-Unicamp, através do programa SPSS, versão 13.0.

5. RESULTADOS

Foram estudados 143 pacientes com idade de 16 a 76 anos (média: $47,2 \pm 13,7$), sendo que a maioria tinha mais de 45 anos (65%) e predominância do sexo feminino (85%). O tempo de seguimento variou de 1 a 204 meses (média: $33,9 \pm 41,7$). O diâmetro dos nódulos analisados variou de 0,3 a 9,0cm, com média de $2,63 \pm 1,64$ cm. Dos 143 pacientes estudados, 65% (93) dos nódulos foram benignos e 35% de lesões malignas (50) pela histologia final, como pode ser visto na correlação cito-histológica pela Tabela 2. Os níveis séricos de TSH variaram de 0,01 a 56 mU/ml (média: $2,73 \pm 6,49$), sendo que 110 (76,9%) pacientes apresentavam-se em estado eutireoidiano e 21,5% eram portadores de doença tireoidiana auto-imune (Tabela 3).

TABELA 2 – Resultado da citologia pela classificação de Bethesda e correlação histológica final - Acurácia da PAAF pré-operatória

PAAF Categoria de Bethesda*	Histologia Final		Total
	Benigno	Maligno	
II	24 (80%)	6 (20%)	30 (21,7%)
III	45 (93,8%)	3 (6,2%)	48 (34,8%)
IV	16 (47,1%)	18 (52,9%)	34 (24,6%)
V	05 (31,2%)	11 (68,8%)	16 (11,6%)
VI	-	10 (100%)	10 (7,3%)
Total	90	48	138 (100%)

*Categorias de Bethesda: benigna (II), lesão folicular de significado indeterminado (III), tumor/neoplasia folicular (IV), suspeito de malignidade (V) e maligno (VI).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da PAAF para detecção de malignidade foi 82,8%, 97,7%, 80%, 80,7%, respectivamente.

Entre os grupos de pacientes apresentando nódulos benignos e malignos, não houve diferença significativa quanto ao diagnóstico de malignidade em relação ao sexo, níveis séricos de TSH e T4L, auto-anticorpos tireoidianos, função tireoidiana e cintilografia (Tabela 3), incluindo-se na análise os nódulos com citologia indeterminada e o grupo específico de nódulos com citologia inicial benigna.

TABELA 3 – Análise comparativa entre parâmetros clínicos e laboratoriais de 143 pacientes portadores de nódulos de tireóide classificados de acordo com o diagnóstico anátomo-patológico de benignidade ou malignidade.

Variáveis	Benigno	Maligno	Total	P-valor
Pacientes (n)	93	50	143	-
Idade (meses)	48,6 ± 11,9	44,6 ± 16,5	47,2 ± 13,7	0,23
Idade ≥ 45 anos (%)	68,5%	31,5%	65%	0,24
Sexo (feminino) (%)	86%	51,3%	84,6%	0,52
TSH (mU/ml) [mediana]	1,37	1,82	1,47	0,11
T4L (mU/ml) [mediana]	1,23	1,28	1,24	0,51
Ac-Tg positivo* (%)	23,6%	15,6%	21,2%	0,36
DAT* (%)	24,7%	14,7%	21,5%	0,24
Eutireoidismo (n)	68	42	110	0,30
Hipertireoidismo (Graves) (n)	15	04	19	0,61
Hipotireoidismo (n)	10	04	14	0,15

*Ac-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; DAT: doença auto-imune da tireóide

A malignidade no nódulo de tireóide associou-se à idade e aos aspectos suspeitos ao ultra-som. A idade ao diagnóstico evidenciou-se como fator de risco independente preditor para malignidade pela análise multivariada ($P=0,001$), sendo realizada a curva ROC, que estabeleceu o ponto de corte de 38,5 anos como preditor de malignidade, com alta sensibilidade ($> 80\%$) (Fig.2).

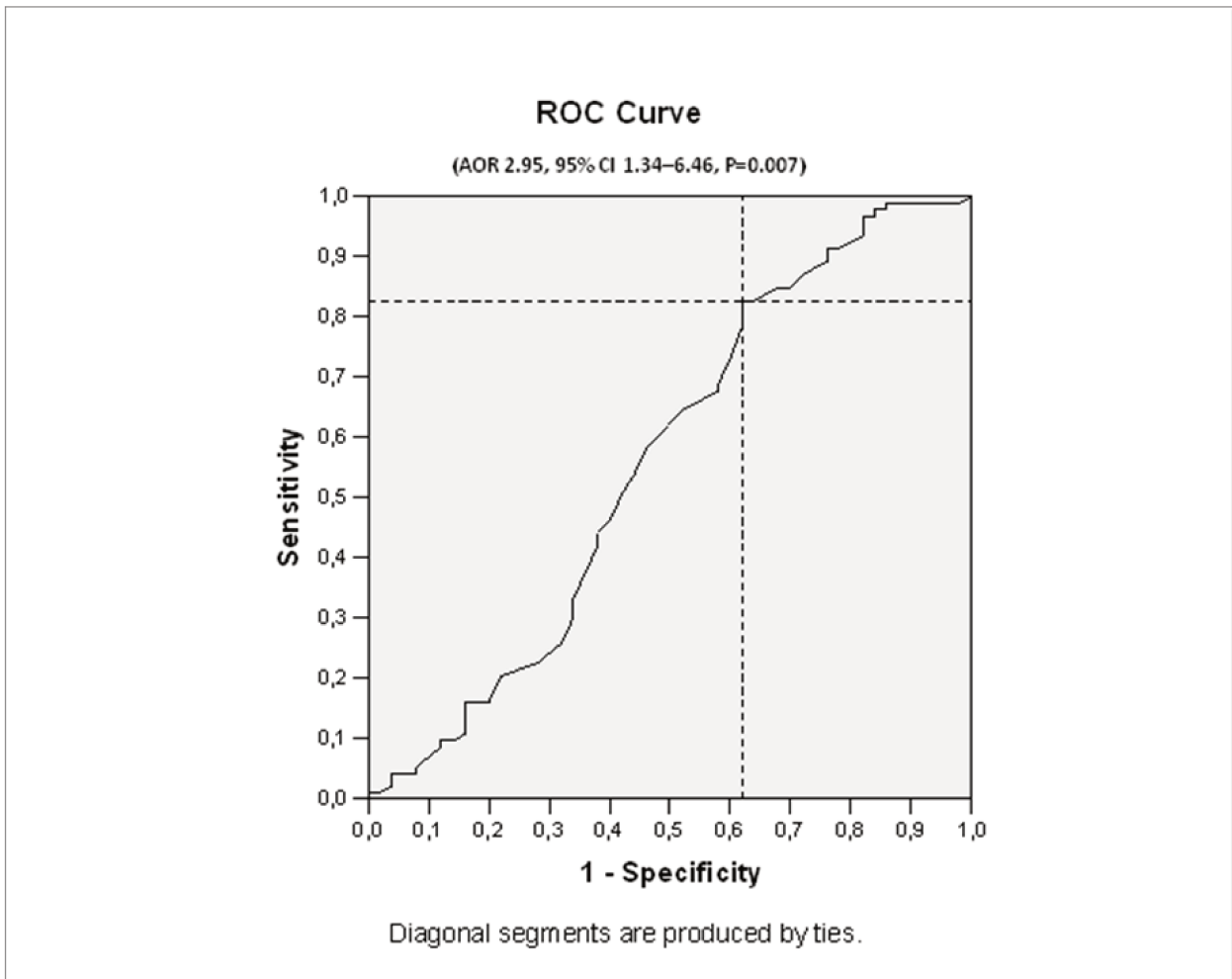


Fig. 2 – Corte de idade de 38,5 anos pela curva ROC como preditor de risco independente da malignidade tireoidiana: sensibilidade de 82,9% e especificidade de 38%, com 56,1% de acurácia de malignidade.

A análise dos achados de ultra-som confirmou que características suspeitas de malignidade foram significativamente mais frequentes em nódulos com diagnóstico histológico de malignos, conforme apresentado na Tabela 4.

Verificou-se diferença estatisticamente significante quanto ao diâmetro dos nódulos (P=0,003), sendo que nódulos benignos apresentavam-se comumente maiores que os malignos. A presença de BMN ou nódulo único proporcionaram o risco semelhante para malignidade, não havendo diferença significante entre os grupos estudados. Nódulos solitários não apresentaram maior taxa de malignidade (AOR 1,10, 95% CI 0,83–1,46, P=0,48) nesse estudo.

TABELA 4 – Parâmetros ultrassonográficos de 143 nódulos de tireóide.

Variáveis	Benigno	Maligno	P-valor
Microcalcificações	12 (14,1%)	20 (45,5%)	< 0,001
Macrocalcificações	15 (17,6%)	04 (9,09%)	0,06
Borda Irregular	15 (17,8%)	34 (75,5%)	< 0,001
Hipoecogenicidade	36 (42,3%)	32 (71,1%)	0,003
Hiperecogenicidade	31 (36,4%)	06 (13,3%)	0,001
Diâmetro ≥ 2cm	64 (73,5%)	23 (46,0%)	0,001
Nódulo (número)/ paciente	1,58 ± 1,15	1,73 ± 1,31	0,51
Nódulo diâmetro (cm)	2,87 ± 1,65	2,23 ± 1,82	0,003
Fluxo central	13 (21,6%)	17 (56,6%)	< 0,001
Fluxo ausente	27 (45%)	06 (20%)	< 0,001

A cintilografia foi avaliada em 68 casos, sendo 50 nódulos frios. A malignidade foi evidenciada em 10/50 (20%) vs. 6/18 nódulos não frios (quente ou morno) (33,3%), sem diferença significativa ($P=0,33$) (Fig. 3).

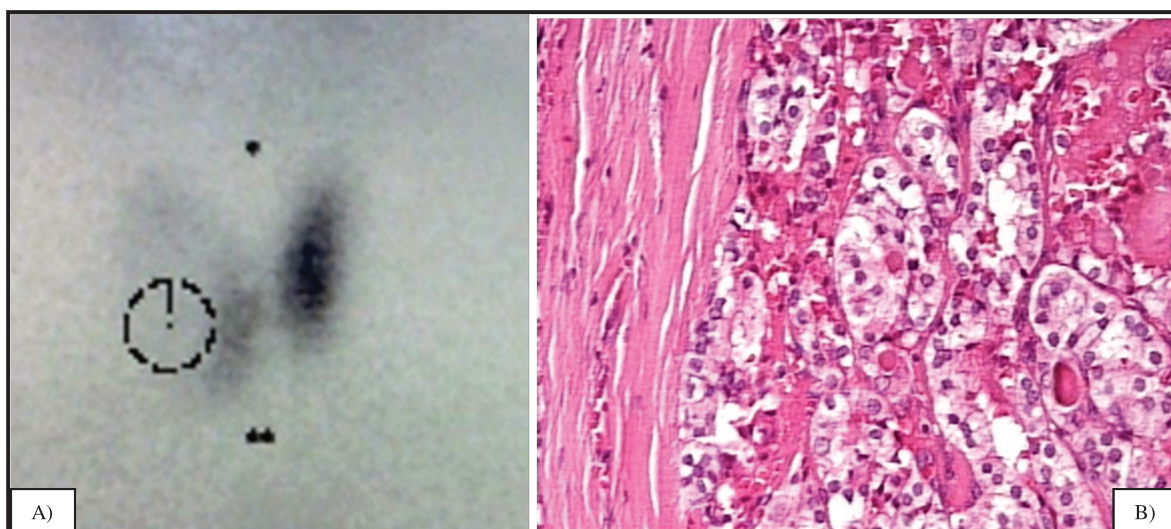


Fig. 3 - a) Cintilografia tireoidiana com nódulo frio em paciente do sexo feminino, eutireoidiana, de 34 anos; b) Histologia confirmando adenoma folicular de aspecto clássico.

O modelo estatístico obtido após análise de regressão logística multivariada, em 120 pacientes, evidenciou a idade ao diagnóstico acima de 39 anos, diâmetro do nódulo maior que 2cm, além de presença de microcalcificações e irregularidade da borda ao ultra-som, como fatores preditivos de malignidade, com acurácia de 81,7% (Tabela 5).

TABELA 5 – Preditores independentes de risco para malignidade no nódulo de tireóide por análise de regressão múltipla, 120 pacientes.

Variáveis	Odds Ratio Ajustado	Intervalo de Confiança 95%	P-valor
Idade ao diagnóstico (≥ 39 anos)	7,26	1,79 – 29,3	0,005
Microcalcificações	10,28	1,62 – 64,8	0,013
Borda Irregular	18,82	5,18 – 68,3	< 0,001
Diâmetro ≥ 2 cm	6,20	1,74 – 22,1	0,005

5.1 - Nódulos com Citologia Indeterminada

Nos nódulos de citologia indeterminada (n=80), a prevalência de malignidade foi de 25% (20/80). Não houve diferença significativa de malignidade em relação ao sexo, níveis séricos de TSH e T4L, auto-anticorpos tireoidianos, função tireoidiana e cintilografia (Tabela 6).

TABELA 6 – Parâmetros clínicos e laboratoriais de 80 pacientes portadores de nódulos de tireóide com citologia indeterminada.

Variáveis	Benigno	Maligno	P-valor
Pacientes (n)	60	20	-
Idade (meses)	49,82 ± 12,65	48,30 ± 10,77	0,60
Idade ≥ 45 anos (%)	81,6%	75%	0,53
Sexo (feminino)	53	17	0,70
TSH (mU/ml) [mediana]	1,46	1,80	0,42
FT4 (mU/ml) [mediana]	1,24	1,20	0,52
Ac-TPO positivo* (n)	12/50	3/15	1,00
DAT* (%)	24%	20%	1,00
Eutireoidismo	43	16	0,70
Hipertireoidismo	09	01	0,43
Hipotireoidismo	08	03	0,19

*Ac-TPO: anticorpos anti-tireoperoxidase; DAT: doença auto-imune da tireóide

Quanto à histologia, o resultado mais comum foi o de carcinoma papilífero de tireóide (Tabela 7). O carcinoma medular da tireóide (MTC) foi encontrado em um caso (prevalência de 0,69%). Foram detectados quatro tumores malignos classificados como carcinoma folicular minimamente invasivo, não sendo identificado nenhum caso de carcinoma folicular francamente invasor.

A classificação dos tumores malignos expressa pelo TNM mostrou 70% dos tumores em estágio I e 30%, em estágio II. O sistema de classificação TNM identificou 95% dos tumores em T1-2, N0, M0.

TABELA 7 – Diagnóstico histológico final de 80 nódulos com citologia indeterminada à PAAF-US

Histologia	N	%
Maligno		
PTC* histologia clássica	09	45%
PTCFV*	06	30%
Carcinoma Folicular	04	20%
MTC*	01	5%
Total	20	100
Benigno		
Adenoma folicular	30	50%
Bócio Multinodular adenomatoso	21	35%
Hiperplasia nodular	03	05%
Tireoidite de Hashimoto	02	3,3%
Nódulo Colóide	04	6,7%
Total	60	100

*PTC: carcinoma papilífero de tireóide; PTCFV: carcinoma papilífero variante folicular; MTC: carcinoma medular de tireóide.

A análise citológica baseada no sistema de Bethesda (categoria III vs. IV) revelou-se como preditor independente para malignidade em nódulos da tireóide indeterminados (AOR 15,58, 95% CI 4,02–60,36, P=0,001) (Tabela 8).

TABELA 8 – Prevalência de malignidade conforme a classificação citológica de Bethesda para nódulos indeterminados

Categoria de Bethesda na Lesão Indeterminada	Resultado Final (Histologia)		
	Benigno	Maligno	Total
Categoria III	44 (93,6%)	03 (6,4%)	47 (100%)
Categoria IV	16 (48,5%)	17 (51,5%)	33 (100%)
Total	60 (75%)	20 (25%)	80 (100%)

Houve 47 (58,7%) casos classificados como categoria III e, 33 nódulos indeterminados (41,3%) classificados como categoria IV. A revisão cega das lâminas por citologista experiente em tireóide proporcionou taxa 10,9% menor de diagnósticos da categoria III ou IV de Bethesda, sendo reclassificados como citologia benigna (categoria II), que foi confirmada após a cirurgia.

A presença de malignidade foi observada em 13/19 (68,4%) nódulos com características suspeitas ao ultra-som vs. 8/54 (14,8%) US negativo ($P < 0,001$). O resultado de cintilografia mostrou nódulo frio em 60% das lesões malignas vs. 69% dos tumores benignos ($P = 0,56$), sem impacto na predição de malignidade em nódulos com citologia indeterminada. Não houve diferença quanto ao diâmetro dos nódulos benignos vs. malignos na predição de malignidade, embora nódulos benignos tenham sido significativamente maiores que os de natureza maligna ($2,85 \pm 1,61$ vs. $2,02 \pm 1,07$; $P = 0,038$). O número de nódulos por paciente ($1,50 \pm 1,09$ vs. $1,83 \pm 1,38$; $P = 0,23$) também não foi preditor de malignidade nesse grupo específico de nódulos com citologia indeterminada.

A análise multivariada mostrou irregularidade da borda do nódulo ao US e citologia categoria IV de Bethesda (Fig. 4) como variáveis significativas para prever a malignidade em nódulos de tireóide com citologia indeterminada, com acurácia de 76,9%.

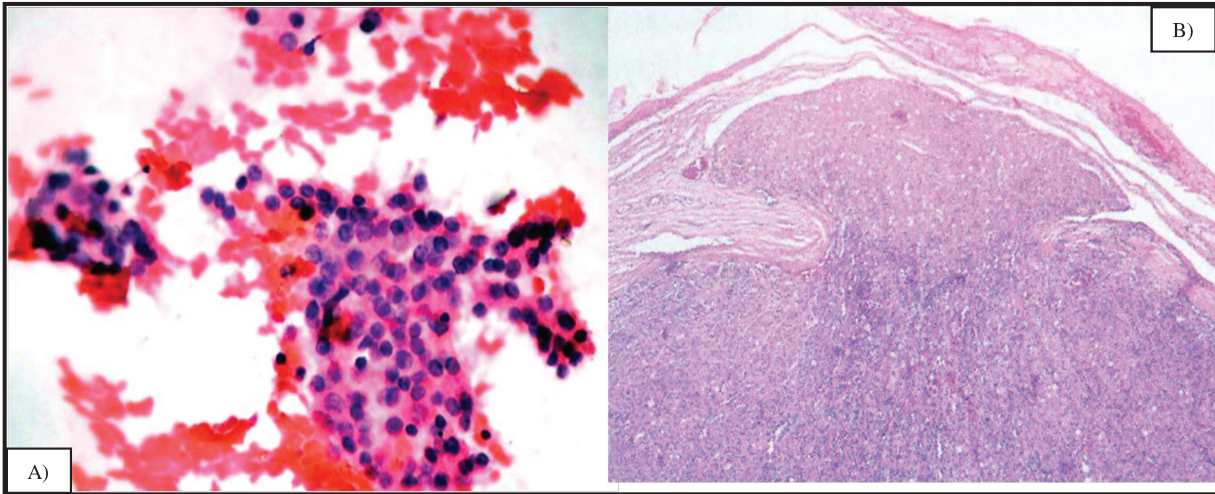


Fig. 4 - a) Citologia com resultado categoria IV de Bethesda (neoplasia folicular: arquitetura folicular, núcleos sobrepostos, hiper-celularidade, escasso material colóide e sem alterações nucleares específicas do carcinoma papilífero).

b) Histologia confirmando carcinoma folicular minimamente invasor.

5.2 - Nódulos com Citologia Inicial Benigna Submetidos à PAAF de Repetição

A prevalência de malignidade foi de 28,5% (10/35) de nódulos com citologia inicial benigna submetidos à PAAF de repetição: 10 casos malignos (G1) e 25 nódulos (G2) benignos, à histologia. O seguimento foi de $53,9 \pm 50,7$ meses, sendo o intervalo entre a 1ª e 2ª PAAF de $20,1 \pm 25,1$ (mediana: 12) meses e entre a 1ª e 3ª PAAF, de $24,9 \pm 28,2$ (mediana: 13) meses.

A cintilografia evidenciou nódulo frio em 80% dos nódulos malignos vs. 78,9% dos nódulos benignos. PTC foi o tipo histológico mais freqüentemente encontrado nos casos malignos (9/10; 90%), sendo 4 casos de PTCVF e 5, com histologia clássica, além de 1/10 (10%) caso de carcinoma folicular.

A PAAF seriada evidenciou 28/35 resultados indeterminados durante o seguimento, sendo que 23 (82,1%) foram identificados até a 3ª PAAF-US (Fig. 5). Não houve casos de falso-negativo e todos os casos suspeitos para malignidade se confirmaram após a cirurgia.

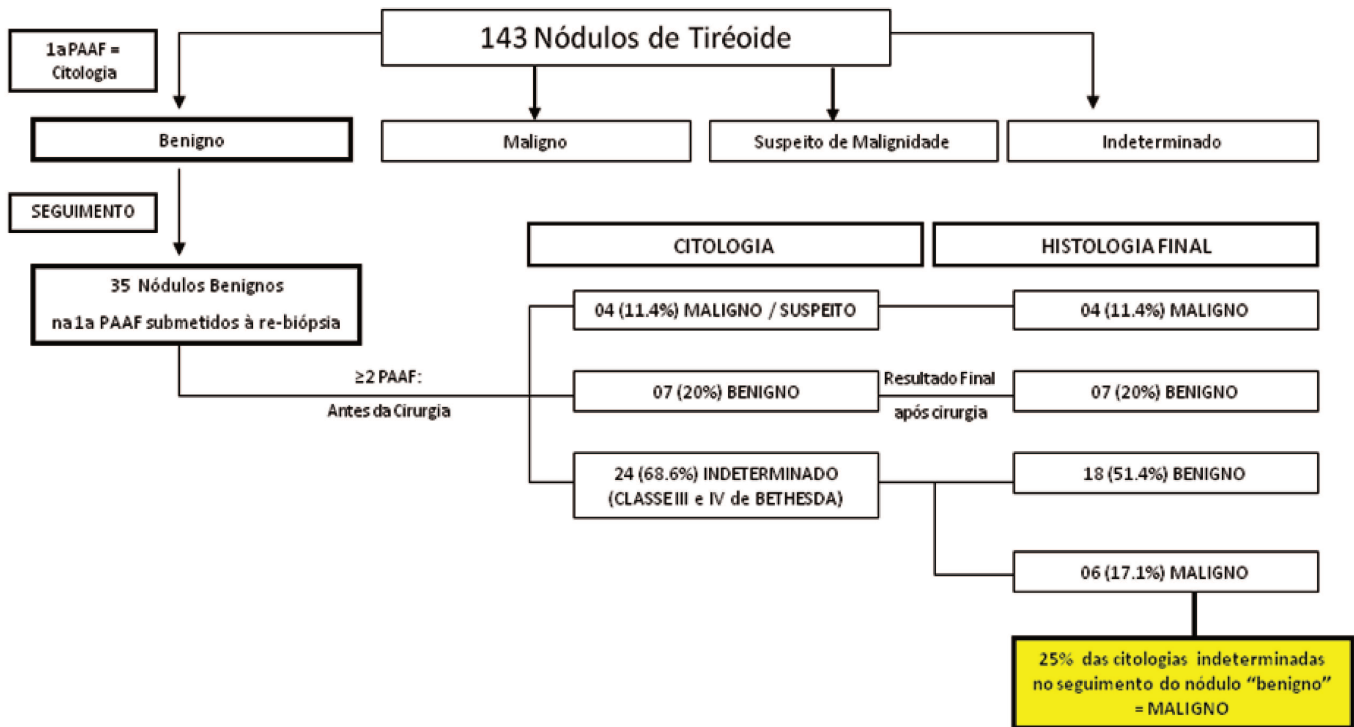


Fig. 5 – Correlação cito-histológica de nódulos de tireóide com 1ª citologia benigna, seguidos por PAAF de repetição (seguimento médio de 5anos).

O estudo ultrassonográfico mostrou diferença significativa entre a presença de características suspeitas para malignidade em G1 vs. G2: microcalcificações, irregularidade da borda, fluxo central, hipoecogenicidade (Tabela 9).

TABELA 9 – Parâmetros ultrassonográficos de 35 nódulos de tireóide com citologia inicial benigna seguidos por repetição de punção por agulha fina ao longo de 5 anos em média.

Variáveis	Benigno	Maligno	Total	P-valor
Nódulos (n)	25	10	35	-
Microcalcificações	4/23 (17,4%)	7/10 (70%)	11/33 (33,3%)	0,014
Macrocalcificações	6/23 (26,1%)	1/10 (10%)	07/33 (21,2%)	0,95
Borda Irregular	5/24 (20,8%)	6/10 (60%)	11/34 (32,3%)	0,036
Hipoecogenicidade	8/24 (33,3%)	8/10 (80%)	16/34 (47%)	0,023
Diâmetro \geq 2cm	18/23 (78,3%)	4/10 (40%)	22/33 (66,7%)	0,028
Fluxo central	1/16 (6,3%)	5/9 (55,5%)	6/25 (24%)	0,001
Fluxo ausente	11/16 (68,8%)	0/9	11/25 (44%)	< 0,001

6. DISCUSSÃO

Nódulos de tireóide representam entidade nosológica de grande importância, dada a alta prevalência e possibilidade de diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide, tumor que quando tratado adequada e precocemente atinge níveis de cura maiores do que 90% e de sobrevida em 10 anos, maiores do que 95% (7,8,10,11,100). Dados recentes evidenciam que a sobrevida em casos de PTC de qualquer tamanho, restrito à glândula (sem evidência de metástase), tratados imediatamente após o diagnóstico quando comparados aos resultados obtidos em indivíduos submetidos a tratamento em até um ano do diagnóstico de malignidade, aumentou em apenas 2% (de 97% para 99%), sem diferença significativa, mantendo excelente prognóstico ao longo de 20 anos, em média (100).

Inúmeros autores estão à procura de características clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e de marcadores genéticos que elevem a precisão diagnóstica da citologia e indiquem com maior segurança a conduta terapêutica e de seguimento desses pacientes. Direcionados a tais finalidades, em nosso estudo obtivemos um modelo estatístico mostrando alta acurácia, maior que 80%, na previsão de malignidade na investigação do nódulo de tireóide, quando da conjunção dos fatores idade maior ou igual a 39 anos, diâmetro maior ou igual a 2 cm e as seguintes características do nódulo à ultrassonografia: irregularidade da borda e microcalcificações. A cintilografia não foi útil para a diferenciação entre os grupos de pacientes com nódulos benignos ou malignos, tampouco a consideração do número (solitário vs. múltiplo) de nódulos. Nenhum outro parâmetro clínico ou laboratorial foi significativo neste estudo, incluindo a presença de DAT e nível sérico de TSH. Assim, um esquema de estratificação de risco teoricamente ajudaria o paciente e o cirurgião à decisão mais adequada sobre a indicação e extensão da cirurgia proposta.

A idade ao diagnóstico evidencia-se como um fator relevante na avaliação dos pacientes com nódulos de tireóide. Em nossa casuística, a idade foi identificada como um fator preditor independente de malignidade pela análise multivariada, o que levou à obtenção de uma curva ROC, estabelecendo o ponto de corte de 38,5 anos na diferenciação entre pacientes com nódulo de tireóide benigno e maligno, com alta sensibilidade, dado não descrito anteriormente na literatura vigente. Segundo a UICC/AJCC, o sistema de classificação com base nos parâmetros de pTNM tem a

análise da idade ao diagnóstico como recomendação para categorizar, em termos de gravidade, os tumores de todos os tipos, incluindo o câncer da tireóide. A idade é um dos critérios desse sistema, que utiliza 45 anos como ponto de corte, achados corroborados por Banks e cols. (50) e Baier e cols. (57) e em contraste com os resultados encontrados em nosso estudo, em que demonstramos um ponto de corte de idade inferior a 40 anos, com alta sensibilidade para discriminar malignidade em nossa população estudada, procedente de Campinas e região.

A determinação por intermédio da curva ROC, de um ponto de corte para idade diferente da literatura evidenciou, entretanto, capacidade semelhante para prever malignidade durante a avaliação de nódulo de tireóide, revelando boa acurácia e alta sensibilidade. Na população estudada, pacientes acima dos 38,5 anos de idade ao diagnóstico apresentaram chances 7 vezes maiores de desenvolverem carcinoma de tireóide. Uma possível explicação para esse fato seria o diagnóstico mais precoce e a facilidade de acesso aos métodos de imagem, com o uso da ultra-sonografia de tireóide por muitos especialistas de outras áreas como “rotina” de investigação diagnóstica de várias doenças, proporcionando a detecção de tumores cada vez menores, resultando em aparecimento freqüente de microcarcinomas.

Embora haja proporção de 5 a 11 vezes maior de nódulos de tireóide em indivíduos do sexo feminino, a incidência anual de câncer de tireóide nos EUA gira em torno de 1,2 a 2,6 por 100.000 indivíduos em homens e 2,0 a 3,8 por 100.000 mulheres (7,8,10,64,94,95,100). Não observamos diferença de taxa de malignidade entre os sexos nesse estudo, em consonância com a literatura. Alguns autores acreditam que indivíduos do sexo masculino apresentem risco 2 a 3 vezes maior para malignidade no nódulo de tireóide, devendo ser seguidos com mais cautela, em contraste com os dados obtidos nesse estudo (101,102). Estudos diversos mostram a importância dos fatores idade e sexo masculino como marcadores de prognóstico na evolução do câncer de tireóide (9,103-105).

A respeito da importância dos níveis de TSH para prever a malignidade na avaliação do nódulo tireoidiano, estudos recentes demonstraram que a concentração sérica elevada de TSH pode se associar a maior risco de câncer de tireóide em pacientes com bócio (33,34,46,47), dados não

observados nesse estudo. O tratamento com levotiroxina e conseqüente diminuição dos níveis de TSH abaixo de 0,4mU/ml parecem estar associados à redução da incidência de PTC em população com bócio uni ou multinodular (51). É sabida a importância atual dos fatores genéticos no aparecimento e progressão do câncer de tireóide. No entanto, vale ressaltar o papel mitogênico do TSH em células tireoidianas em cultura, intensificado por níveis ainda que fisiológicos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, além de modular receptores de outros fatores como os de crescimento do hepatócito e epiderme, que exercem influência sinérgica sobre células tireoidianas de potencial cancerígeno (49).

Fiore e cols. (51) e Gupta e cols. (70) não evidenciaram correlação entre quantidade de nódulos (NU ou BMN) e malignidade, achados semelhantes aos de nosso grupo. Dados recentes de evolução prognóstica nos EUA demonstraram que a sobrevida e prognóstico em casos de PTC foram independentes do tamanho ou número de nódulos se o tumor se encontrava restrito à glândula (sem evidência de metástase), ainda que tratados em até um ano após o diagnóstico de malignidade, apresentando sobrevida de 98,1% em 10 anos, em média (100).

Na maioria dos estudos retrospectivos há tendência à correlação entre malignidade da tireóide e TH (48-52). Segundo os dados da *American Thyroid Association*, provavelmente existe maior taxa de malignidade em nódulos presentes nas glândulas envolvidas com TH (19,54). Nesse estudo, a análise de DAT por marcadores séricos não evidenciou tal correlação com malignidade em nódulos de tireóide, achados semelhantes aos de Anil e cols. (57), que demonstraram taxa de malignidade de apenas 1,0% no grupo com doença auto-imune da tireóide. Nesse estudo não avaliamos a correlação entre a presença de tireoidite crônica auto-imune ao anátomo-patológico e risco de malignidade no nódulo tireoidiano, em consonância com a literatura (38,57).

A ultra-sonografia da tireóide é o método mais utilizado na atualidade para avaliar o diâmetro do nódulo, localização, características, número e presença de nódulos adicionais e a detecção de linfonodos suspeitos, com sensibilidade elevada para a averiguação de malignidade tireoidiana (11,19,29,41,42,54-56). Ratificamos a presença de correlação entre aspectos suspeitos de

malignidade ao US e a confirmação histológica de malignidade após a cirurgia, tanto para nódulos de tireóide apresentando citologia indeterminada bem como para nódulos benignos à primeira avaliação citológica, submetidos à repetição da PAAF, achados esses não bem estabelecidos na literatura (83,85), e pioneiramente descritos no Brasil, o que destaca a importância dos resultados do presente estudo para a elaboração, no futuro, de consensos e diretrizes visando o manejo do nódulo tireoidiano.

Os fatores preditores encontrados à ultrassonografia como indicativos de malignidade no nódulo de tireóide foram: irregularidade da borda, microcalcificações e diâmetro maior ou igual a 2 cm. Tais características foram determinadas como preditores independentes de malignidade, em consonância com a literatura (11,19,31,41,42,54-56,100). Cabe ressaltar que a presença de bordas irregulares nos nódulos tireoidianos elevou em 18 vezes as chances de malignidade e de modo similar, 10 vezes se detectadas microcalcificações e 6 vezes em lesões com mais de 2 cm de diâmetro. Dados recentes de Algin e cols. (106) mostraram maior associação do índice de resistência e índice pulsátil em relação ao fluxo nodular (central ou periférico) para predição de malignidade em 77 nódulos de 60 pacientes estudados. Gupta e cols. (107) recentemente estudaram o impacto da aplicação do método de espectroscopia por ressonância magnética na diferenciação de neoplasias foliculares da tireóide. Observaram pico da substância colina nos oito casos de carcinoma folicular analisados, apresentando sensibilidade de 100% e especificidade de 94,1%. Em função do curto tempo de seguimento e baixa amostragem (25 casos) estudada, o método ainda carece de validação e de novos estudos. Por outro lado, o grupo coreano de Kim e cols. (2011) não obteve resultados satisfatórios com o uso do FDG-PET para definição de malignidade em nódulos de tireóide de 50 pacientes, considerando, portanto, o método de baixa eficácia (108).

Nódulos com diagnóstico citológico indeterminado, em que não se consegue definir a ausência de malignidade, são alvos de extensa gama de estudos. Na análise dos nódulos com citologia indeterminada, a irregularidade da borda ao ultra-som mostrou-se como fator preditor independente e mais significativo para a detecção de malignidade. Choi e cols. (58) encontraram

fluxo central como melhor preditor de malignidade em nódulos indeterminados, sem descrever associação a dados clínicos e laboratoriais, evidenciando o impacto dos parâmetros de US em relação aos dados clínicos na avaliação de nódulos de tireóide, em consonância com os achados obtidos nesse estudo. Banks e cols. (46) propuseram um esquema de pontuação para avaliação de risco com base na idade (50 anos), tamanho nódulo (2,5 cm) e alterações citológicas (“atipia”) para pacientes com nódulos indeterminados. Esses autores observaram relação linear entre a idade e o risco de malignidade, em que pacientes em ambos os extremos de idade eram mais propensos a apresentar nódulos malignos da tireóide.

Para o grupo de nódulos com citologia indeterminada que estudamos não se verificou associação de variáveis clínicas ou laboratoriais na determinação de malignidade. A revisão da citologia por patologista experiente evidenciou redução de quase 11% no diagnóstico de casos indeterminados, reclassificados como benignos (categoria II de Bethesda), o que implicaria diretamente em menor taxa de cirurgia, complicações clínicas futuras e custos para o sistema de saúde, dados não avaliados nesse estudo.

A reclassificação dos casos de citologia indeterminada pelo sistema de Bethesda realizada nesse estudo de forma pioneira no país resultou em diagnóstico “categoria IV” em quase metade dos casos, representando 85% do total dos nódulos malignos, demonstrando tal categoria como fator preditor independente de malignidade. Quando em associação aos resultados de US positivo para malignidade nesse grupo específico de nódulos, observamos que a borda irregular em nódulos categoria IV de Bethesda exibiu alta acurácia, superior a 75%.

Esses resultados evidenciam a importância da associação do exame ultrassonográfico revelando características suspeitas para malignidade em nódulos com citologia indeterminada, reclassificados pelo sistema de Bethesda, uma vez que a taxa de malignidade esperada seria de 15 a 30% para nódulos avaliados apenas pela citologia, conforme a literatura (8,13,23). O consenso brasileiro atual para o manejo de nódulos tireoidianos indicaria tratamento cirúrgico em casos suspeitos de “neoplasia folicular” ou na presença de cintilografia com nódulo frio (9),

recomendações não compatíveis com os presentes resultados, que indicam considerar-se fortemente os aspectos citológicos (categoria de Bethesda III vs. IV) bem como os parâmetros da ultrassonografia, objetivando-se definir de maneira mais consistente os nódulos realmente suspeitos para malignidade e, portanto, de conduta cirúrgica a ser considerada.

Buscando ampliar as informações a respeito desses resultados, Shah e cols. (109) estudaram 200 nódulos de tireóide cirurgicamente tratados em decorrência de citologia “atípica” e corroboraram os dados encontrados. Os autores não observaram relação entre idade, sexo, história prévia ou familiar e presença de malignidade no nódulo tireoidiano. A presença de microcalcificações ao US associou-se diretamente à malignidade do nódulo da tireóide com diâmetro acima de 2cm, conferindo acurácia de 74,3% na previsão de risco para malignidade.

Cintilografia e captação tireoidianas são utilizadas há mais de 60 anos e representam procedimento valioso na elucidação de uma série de alterações tireoideanas, como tireoidite destrutiva, tireóide ectópica, nódulos hiperfuncionantes, entre outros. Entretanto, mostra-se de caráter limitado para o diagnóstico do nódulo tireoidiano normo ou hipofuncionante (8-10). Em contraste com alguns estudos anteriores realizados no Brasil, em nosso trabalho a cintilografia e a captação tireoidiana não se mostraram úteis para a diferenciação entre os grupos de pacientes com nódulos benignos e malignos (45,82). Alves e cols. (82) verificaram maior sensibilidade diagnóstica da citologia (PAAF) (94%) em relação à cintilografia (89%), em 110 pacientes (98 mulheres), em Ribeirão Preto (SP). Consideramos, pois, que em nódulos com citologia indeterminada e US com características suspeitas de malignidade, a cintilografia mostrou-se pouco expressiva, devendo ser indicada principalmente nos casos em que o ultra-som não apresente características suspeitas, em consonância com os dados de Rosário e cols. (45).

Nódulos tireoidianos com diagnóstico de benignidade à primeira avaliação citológica e sem alterações ao exame ultrassonográfico, por muito tempo foram considerados passíveis de seguimento em longo prazo apenas com a avaliação ecográfica cervical, a despeito da taxa de resultados falso-negativos estabelecida em 5% (8,9,22,35). Vários autores vêm demonstrando o

valor da reabordagem do nódulo tireoidiano determinado como benigno à citologia por meio da PAAF repetida sob certos critérios (83-89,93-95,105). Discussão existe a respeito de que critérios devem ser ponderados ou se se deve adotar a repetição sistemática da PAAF visando minimizar a quantidade de falso-negativos. Ao investigar o tema, esse estudo evidenciou maior taxa de malignidade em nódulos com citologia inicial benigna e US sugestivo de malignidade na primeira avaliação e consideramos conveniente a repetição da PAAF-US em duas ocasiões, a iniciar-se no período de cerca de 13 meses após a primeira punção. As características clínicas e laboratoriais não foram relevantes para determinar a realização da repetição da PAAF, entretanto as alterações ao US, especialmente a borda irregular, foram os fatores preditores de malignidade em nódulos com citologia inicial benigna, subseqüentemente submetidos à punção com agulha fina de maneira seriada.

A constatação de que ultrassonografia sugestiva de malignidade na primeira avaliação indicaria maior taxa de malignidade em nódulos com citologia inicial benigna sendo considerada apropriada a repetição da PAAF-US em um período de 12-18 meses em média, descrição pioneira no Brasil, nos parece de extrema relevância, uma vez que se trata de rotina clínica comum nos dias atuais o seguimento de paciente com nódulo suspeito para malignidade ao US de tireóide e citologia (PAAF) benigna. Assim sendo, à luz do consenso atual, seria recomendado apenas o acompanhamento com ultra-som a cada 12 a 18 meses (8,9,22,35). No entanto, verificamos que pacientes com PAAF inicial benigna e US suspeito na primeira avaliação obtiveram resultados divergentes de pacientes com nódulos não suspeitos ao US, com conseqüente implicação cirúrgica futura para esse grupo de pacientes em um período de 6 a 18 meses de acompanhamento. Essa consideração exerce impacto diretamente nos protocolos de seguimento atuais, estimulando a realização de novos estudos controlados e de longo prazo para elucidação da questão.

Assunto relevante em relação ao tema refere-se à elevação de custos decorrente da seqüência de PAAFs em nódulos com citologia inicial benigna, uma vez que esse resultado representa a maior parte das citologias (60-70%), segundo a literatura (8,9,70,71,105), dados

escassos no Brasil. Van Roosmalen e cols. (110) analisaram o impacto custo-efetivo da PAAF de repetição em nódulos benignos de 739 pacientes. Foram necessários 815 procedimentos para se obter amostras satisfatórias. Uma parcela de 292 casos benignos (grupo 1) à citologia foi seguida de rotina e 57 casos benignos (grupo 2), seguidos conforme quadro clínico e indicação formal de nova punção. Durante o acompanhamento do grupo 1, a citologia permaneceu como benigna em 96,2% dos pacientes, tornou-se suspeita em 0,8% e apresentou-se como lesão folicular em 3%. No grupo 2, verificaram que 93% dos casos permaneceram como benignos à citologia, observando-se resultado indeterminado em 1,7% e neoplasia folicular em 5,3%. A análise histológica comprovou taxa de falso-negativo de 1,7%, não sendo justificável do ponto de vista clínico e econômico a realização seriada de rotina de PAAF para nódulos benignos. Os autores recomendam a repetição da PAAF conforme a evolução do quadro e presença de sinais de malignidade.

Tais achados reforçam a proposição sugerida a partir de nossos dados, apontando para a repetição da PAAF em nódulos benignos à primeira avaliação citológica e que apresentem concomitantemente características suspeitas de malignidade ao US, independentemente dos parâmetros clínicos ou de crescimento do nódulo, conforme restrita literatura internacional, publicada concomitantemente aos dados aqui obtidos (83,85). No Brasil, em um único estudo relativo ao tema realizado simultaneamente ao presente trabalho, Rosário e cols. (111) evidenciaram que os aspectos suspeitos ao US no seguimento foram mais fortes preditores de malignidade do que o crescimento acima de 20% do diâmetro do nódulo para nódulos com citologia inicial benigna submetidos a PAAF de repetição, na avaliação de 895 nódulos. No entanto, esses autores não estabeleceram a relação entre a frequência e intervalos de tempo adequados para se indicar nova PAAF, tampouco os fatores preditores de malignidade associados às características dos nódulos de tireóide encontradas ao ultra-som. O conhecimento desses resultados reforça a importância dos dados obtidos nesse estudo, que demonstram a associação de parâmetros específicos do US em nódulos com citologia inicial benigna, além de estabelecer o período adequado de nova PAAF (mediana 13 meses) nesse grupo de pacientes, e ampliam as discussões a cerca da necessidade de

revisão dos atuais protocolos, quanto ao seguimento e repetição de PAAF em nódulos com citologia inicial benigna (8,9,13,35,45,83,85,111).

Nesse grupo de pacientes com nódulos com citologia inicial benigna, evidenciamos menor probabilidade de nódulo benigno da tireóide na vigência de características suspeitas ao US (79,6%) em relação aos nódulos com US de aspecto indicativo de benignidade (99,4%), em consonância com os dados de Kwak e cols. (85).

A elevação da taxa diagnóstica de malignidade em 7% com a PAAF de repetição foi verificada em decorrência da obtenção de diagnóstico definitivo de malignidade em 10 dos 35 casos que apresentavam citologia inicial benigna, de um total de 143 nódulos cirurgicamente tratados. De modo semelhante, Kwak e cols. (85) demonstraram 23 nódulos malignos, de um total de 122 tratados cirurgicamente com citologia inicial benigna e submetidos à nova punção tireoidiana em intervalo de 15 meses. Resultados semelhantes foram observados por Illouz e cols. (84) que relataram 11 nódulos malignos em 44 (22,7%) casos operados com diagnóstico citológico inicial benigno. No mesmo sentido, dados da literatura mostram que a repetição da PAAF por até três vezes, em um período de 1 a 2 anos em nódulos com citologia inicial benigna, diminui a taxa de FN, eleva a acurácia diagnóstica e a taxa de detecção futura de câncer (83-86,90,94,95).

No entanto, outros autores discordam dessa posição e contra-indicam a PAAF de repetição devido à alta especificidade do método e alto custo-efetividade para detecção de malignidade da repetição seriada do procedimento em grande número de nódulos com diagnóstico persistentemente benigno (99,101). No seguimento de 184 pacientes com diagnóstico citológico benigno inicial e repetição da PAAF, Aguilar e cols. (112) não encontraram alterações relativas ao diagnóstico inicial em 99,5% dos nódulos investigados e apenas um (0,5%) apresentou futura doença maligna. Similarmente, os achados iniciais de citologia benigna obtidos por Mittendorf e McHenry (28), permaneceram como benignos em 86,7%, encontrando lesão folicular e malignidade em 6,7% e 2,2% dos casos, respectivamente.

O intervalo adequado para a repetição da PAAF-US torna-se mais claro a partir dos presentes resultados, ampliando o horizonte para novos estudos controlados e prospectivos que permitam homogeneizarmos tais conclusões. Observamos que a maioria das mudanças diagnósticas nos resultados da PAAF-US ocorreu até a 3ª punção, dentro de um período de 13 meses em média, semelhante aos resultados da literatura internacional, que sugerem a realização de até 3 punções em intervalos de 15 a 22 meses (83-85,95). No entanto, avaliamos que US suspeito para malignidade nesses casos, esteve relacionado à maior taxa de malignidade, dados pioneiros no Brasil. Ressaltamos que a recomendação da sociedade britânica é a efetivação de nova PAAF em nódulos com citologia “benigna” (Thy 2) no período de 3 a 6 meses após a primeira punção (8,13).

Com base nos resultados obtidos, realizamos uma proposta de ajuste no algoritmo de condutas (Figura 6) atualmente em uso no país (9) diante de pacientes com nódulos de tireóide, levando-se em consideração os achados da citologia (classificação de Bethesda) e os aspectos ultrassonográficos, incluindo os casos de citologia indeterminada e inicialmente benigna.

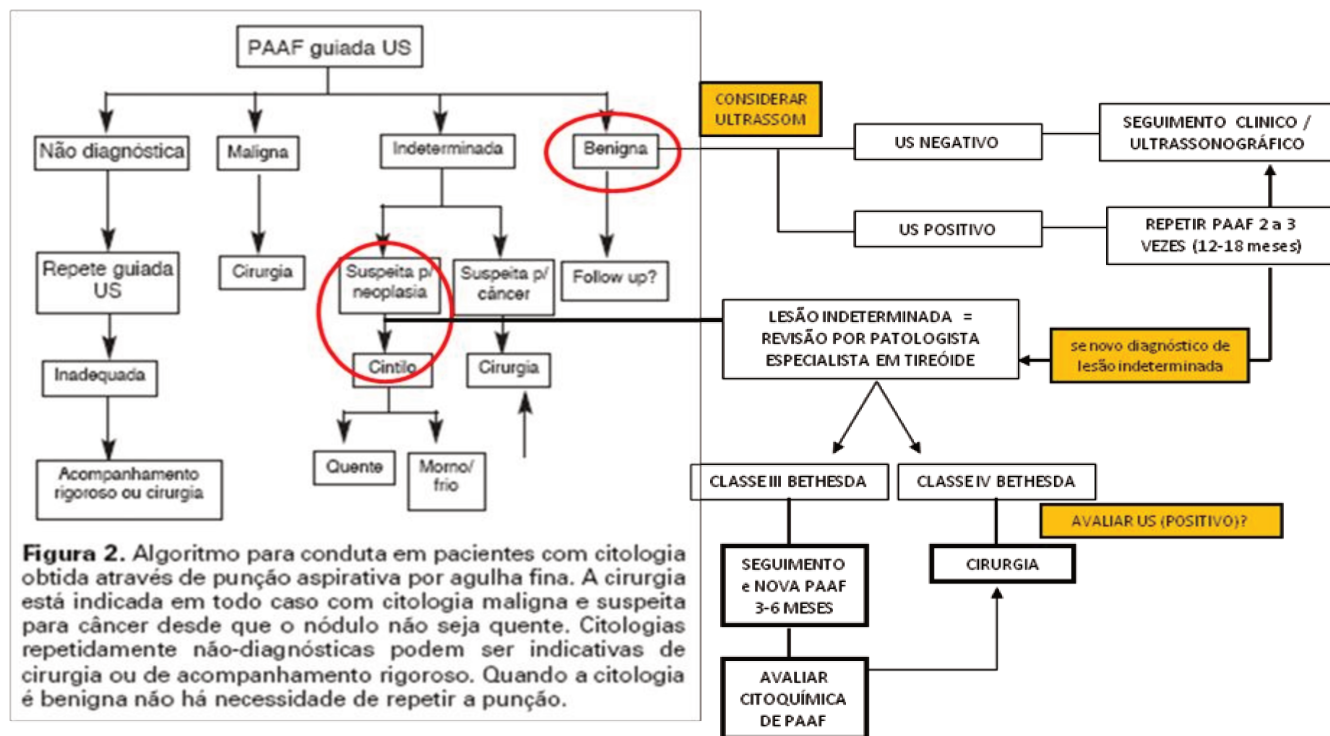


Fig. 6 – Preditores de Malignidade no Nódulo de Tireóide – Proposta de Adaptação de Algoritmo para Nódulos com Citologia Indeterminada e Citologia Inicial Benigna (adaptado de Maia e cols. [9])

A presente dissertação apresenta algumas limitações, especialmente em relação à seleção da amostra, que por se tratar de um grupo específico de pacientes operados, reduz a abrangência das informações sobre os pacientes com diagnóstico de nódulos benignos de tireóide para o seguimento de PAAF-US. As dificuldades de coleta de dados em prontuários devem ser consideradas, sobretudo na leitura e interpretação dos dados de ultra-som e dificuldade de controle de variabilidade inter e intrapessoal em relação ao examinador (médico do serviço de radiologia do HC-Unicamp) e realizador da PAAF-US, principalmente, antes do período de 2000; além de não ser possível determinar os tipos de equipamentos utilizados para ultrassonografia nesse período de 1998 a 2008 no HC-Unicamp.

7. CONCLUSÕES

- Este estudo evidenciou maior risco de malignidade em nódulos de tireóide em pacientes com idade acima de 39 anos, diâmetro maior ou igual a 2 cm e US com características suspeitas de malignidade, apresentando acurácia acima de 85%.
- Os parâmetros ultrassonográficos relevantes nesse grupo de nódulos de tireóide avaliados foram irregularidade da borda e presença de microcalcificações, após análise multivariada;
- O estudo de ultra-som e resultado categoria IV de Bethesda à citologia mostraram acurácia maior do que 75% na predição de malignidade em pacientes com nódulos de tireóide de citologia indeterminada;
- Esse estudo indica que é dispensável o uso da cintilografia como fator preditor de malignidade no nódulo de tireóide, incluindo os de resultado citológicos indeterminados ou inicialmente benignos;
- A repetição de PAAF-US no nódulo inicialmente benigno por pelo menos duas vezes, em um período médio de 13 meses aumentou em 7% a acurácia diagnóstica para malignidade e detectou nódulos malignos em 25% dos nódulos cuja citologia tornou-se indeterminada no seguimento de um nódulo “benigno”;
- Obteve-se maior taxa de malignidade em nódulos com citologia inicial benigna e US com suspeita de malignidade, com destaque para a irregularidade da borda, em relação aos pacientes em que o ultra-som não apresentava tais características.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados atuais revisados juntamente à experiência dos autores evidenciam a necessidade de se ampliar a discussão a respeito das condutas em nódulos de tireóide com citologia indeterminada e citologia inicial benigna, principalmente. Demonstramos de forma pioneira no Brasil, que nódulos com citologia inicial benigna devem ser seguidos por intermédio de nova PAAF-US em um período de 12-18 meses, quando da presença de ultra-som suspeito na 1ª avaliação, dado de extrema relevância na prática clínica diária que interfere diretamente na indicação de novos procedimentos diagnósticos e conduta cirúrgica nesse grupo de pacientes.

O estudo de ultra-som atrelado aos novos dados citológicos de Bethesda mostrou acurácia elevada e maior eficácia na predição de malignidade em pacientes com nódulos de tireóide de citologia indeterminada. Sugerimos a utilização de tal associação de informações, uma vez que obtivemos maior taxa de malignidade (> 75%) frente aos resultados previstos pela literatura (15-30%) atual, com análise baseada apenas da citologia de Bethesda. A revisão das amostras de citologia colhidas por PAAF-US realizada por patologista experiente na área proporcionou maior acurácia diagnóstica, merecendo ser re-discutida a inclusão de tal conduta nos protocolos de seguimento e consensos terapêuticos atuais.

Estes resultados permitirão aumentar nosso atual arsenal de preditores de malignidade no nódulo de tireóide e podem ser indicados para orientar e guiar a tomada de decisões cirúrgicas com maior propriedade.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003; 67: 559-566.
2. Zeiger MA, Dackiw AP. Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis. *J Surg Oncol*. 2005; 89: 108-113.
3. De Groot LJ. Multinodular goiter. In: DeGroot LJ (ed.. *The Thyroid and It's Diseases* (3rd ed.). Philadelphia: W.B Saunders Company, 1995; 611-33.
4. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med*. 1995; 99: 642-50.
5. Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Endocrinol (Paris)*. 2003; 64: 17-22.
6. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia-a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev*. 1995; 16: 411–426.
7. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med*. 2007; 53:157–160.
8. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & Neck Oncology*. 2010; 2 (11): 1-5.
9. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(5): 867-93.
10. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49: 503-9.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164-7.
12. Derwahl M. TSH receptor and Gs- α mutations in the pathogenesis of toxic thyroid adenomas—a note of caution. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81: 2783–2785.

13. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd edition. 2007 [<http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/>].
14. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2010; 22: 11–16.
15. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955; 15: 1270-80.
16. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1764–1771.
17. Mijovic T, How J, Pakdaman M, Rochon L, Gologan O, Hier MP, et al. Body Mass Index in the Evaluation of Thyroid Cancer Risk. *Thyroid*. 2009; 19 (5): 467-472.
18. Gensensjager E, Staub JJ, Girard J, Heitz P. Pre-clinical hyperthyroidism in multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 43: 8106.
19. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J*. 1990; 66: 18690.
20. Wiener JD, de Vries AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med*. 1979; 4: 18190.
21. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA*. 2004;292: 2632–2642.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19 (11): 1167-1214.
23. Tysome JR, Chandra A, Chang F, Puwanarajah P, Elliott M, Carroll P, et al. Improving prediction of malignancy of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Br J Surg*. 2009; 96:1400-1405.
24. Cerutti JM. Nodule diagnosed as follicular patterned lesion: are biomarkers the promise? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(5):832-42.

25. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia-a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev.* 1995; 16:411–426.
26. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med.* 2007; 53:157–160.
27. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular Testing for Mutations in Improving the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6):2092–2098.
28. Bartolazzi I, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001; 357: 1644-50.
29. Pennelli G, Mian C, Pelizzo MR, Naccamulli D, Piotto A, Girelli ME, et al. Galectin-3 cytostest in thyroid follicular neoplasia: a prospective, monoinstitutional study. *Acta Cytol.* 2009; 53: 533-9.
30. Kim SW, In Lee J, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, et al. BRAFV600E Mutation Analysis in Fine-Needle Aspiration Cytology Specimens for Evaluation of Thyroid Nodule: A Large Series in a BRAFV600E-Prevalent Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3693-3700.
31. Cerutti JM, Latini FR, Nakabashi C, Delcelo R, Andrade VP, Amadei MJ, et al. Diagnosis of suspicious thyroid nodules using four protein biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2006; 1; 12: 3311-8.
32. Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer.* 2009; 1:115: 972-80.
33. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003; 24:102–132.
34. Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid disease. *Am Surg.* 1999; 65: 653–657.

35. Gharib H, E Papini, R Paschke. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and Prospects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:493–505.
36. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet*. 2001; 358:1965–1966.
37. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2010;162: 763-70.
38. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4295–4301.
39. Kumar A, Ahuja MM, Chattopadhyay TK, Padhy AK, Gupta AK, Kapila K, et al. Fine needle aspiration cytology, sonography and radionuclide scanning in solitary thyroid nodule. *J Assoc Physicians India*. 1992; 40: 3026.
40. Loy TJ, Sundram FX. Diagnostic management of solitary thyroid nodules. *Ann Acad Med Singapore*. 1989; 6: 65864.
41. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*. 1981; 3: 297322.
42. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. *Acta Chir Scand*. 1984; 150: 4339.
43. Cox MR, Marshall SG, Spence RA. Solitary thyroid nodule: a prospective evaluation of nuclear scanning and ultrasonography. *Br J Surg*. 1991; 78: 903.
44. Oommen R, Walter NM, Tulasi NR. Scintigraphic diagnosis of thyroid cancer. Correlation of thyroid scintigraphy and histopathology. *Acta Radiol*. 1994; 35: 2225.

45. Rosário PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54: 56-9.
46. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology.* 2010; 255: 260-9.
47. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2165-72.
48. Cantisani V, Catania A, De Antoni E, Greco R, Caruso R, Di Segni M, et al. Is pattern III as evidenced by US Color-Doppler useful in predicting thyroid nodule malignancy? Large-scale retrospective analysis. *Clin Ter.* 2010; 161: 49-52.
49. Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin Serum Concentrations in Patients with Papillary Thyroid Microcancers. *Thyroid.* 2010; 4: 389-392.
50. Banks ND, Kowalski J, Tsai H, Somervell H, Tufano R, Dackiw APB, et al. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid.* 2008; 18: 933-41.
51. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 18; 17: 231-9.
52. Crile GJ. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 147: 350-352.
53. Ott RA, McCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg.* 1987; 53: 442-445.

54. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer*. 1995; 76: 2312–2318.
55. Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery*. 1985; 98: 1202–1206.
56. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E, et al. Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid*. 2008; 18: 729–734.
57. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study. *Thyroid*. 2010; 20: 1-6.
58. Li QS, Chen SH, Xiong HH, Xu XH, Li ZZ, Guo GQ. Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clin Imaging*. 2010; 34: 121-6.
59. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2011; 21: 37-41.
60. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009; 53(2):177-87.
61. Leenhardt L, Tramalloni J, Aurengo H, Delbot T, Guillausseau C, Aurengo A. Échographie des nodules thyroïdiens: l'échographiste face aux exigences du clinician. *Press Med*. 1994; 23: 1389-92.
62. González-González A, Mate Valdezate A, Parra Arroyo A, Tenías Burillo JM. Diagnostic efficiency of sonographic findings of thyroid nodules in the detection of malignancy. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57: 240-4.

63. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:1175-9.
64. Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocr J.* doi: 2009; 10.1507/endocrj.K08E-310.
65. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisei R, Berti P, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 13-20.
66. Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21: 11-7.
67. Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS et al. Development of a clinical decision model for thyroid nodules. *BMC Surg.* 2009; 10: 9-12.
68. Gabalec F, Cáp J, Ryska A, Vasátko T, Ceeová V. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 933-7.
69. Li WB, Zhu QL, Zhang B, Jiang YX, Yang D. Ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodule. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010; 32: 76-80.
70. Gupta M, Gupta S, Gupta VB. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology with Histopathology in the Diagnosis of Solitary Thyroid Nodule. *J Thyroid Res.* 2010; 2010: 379051.
71. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009; 19: 1215-23.
72. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burnstein DE, Habe RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid.* 2001; 11: 271–277.

73. Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg.* 2002; 235: 656–664.
74. Lubitz CC, Faquim WC, Yang J, Mekel M, Gaz RD, Parangi S, et al. Clinical and cytological features predictive of malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Thyroid* 2010; 20: 25-32.
75. Yehuda M, Payne RJ, Seaberg RM, MacMillan PC, Freeman JL. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid - Atypical Cytopathological Features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133: 477-480.
76. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR. “Suspicious” thyroid cytologic findings: outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68:343–348.
77. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery.* 1994; 116:1054–1060.
78. Carpi A, Ferrari MG, Toni A, Sagripanti A, Nicolini A, Di Coscio G. Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid nodules: a long-term study. *J Clin Oncol.* 1996; 14:1704–1712.
79. Tuttle R, Lemar H, Burch H. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid.* 1998; 8: 377–382.
80. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fomage BD, Sherman SL, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg.* 2003; 186: 702–710.
81. Giorgadze T, Fadda G, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of “Hurthle-cell neoplasm=follicular neoplasm with oncocytic features” denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol.* 2004; 31: 307–312.


82. Alves MLD, Maciel RMB, Valeri FV, Silva MRD, Contrera JD, Andrade JM et al. Valor Preditivo do Exame Clínico, Cintilografia, Ultra-Sonografia, Citologia Aspirativa e Tiroglobulina Sérica no Nódulo Tiroideano Único Atóxico: Estudo Prospectivo de 110 Pacientes Tratados Cirurgicamente. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46: 648-653.
83. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *European Radiology.* 2010; 19: 1923-1931.
84. Illouz F, Rodien P, Saint-André JP, Triau S, Laboureau-Soares S, Dubois S, et al. Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007;156: 303-8.
85. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology.* 2010; 254, 292-300.
86. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid.* 2007;17:1061-6.
87. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):315–318.
88. Shin JH, Han BK, Ko K, Choe YH, Oh YL. Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in nodules with benign cytological diagnosis. *Acta Radiologica.* 2006; 47: 469-73.
89. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid.* 2005; 15: 274-8.
90. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Amer J Surg Pathol.* 1998; 22: 1512–1520.
91. Park SH, Suh EH, Chi JG. A histopathologic study on 1.095 surgically resected thyroid specimens. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 1988; 18: 297–302.

92. Pennelli N, Pennelli G, Merante Boschini I, Pelizzo MR. Thyroid intrafollicular neoplasia (TIN) as a precursor of papillary microcarcinoma. *Ann Ital Chir.* 2005; 76: 219–224.
93. Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey TJ 3rd. Do Benign Thyroid Nodules Have Malignant Potential? An Evidence-Based Review. *World J Surg.* 2008; 32: 1237-46.
94. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain R, Jain R, Aljada I, Mandel S, et al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2003; 29: 203–206.
95. Flanagan, MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125: 698-702.
96. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid.* 2001;11: 581–589.
97. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer.* 1997; 79: 2414–2423.
98. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002; 94: 2511–2516.
99. Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Etchebehere ECSC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate: standardization in normal individuals. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120: 45-48.
100. Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States - Observational data from 1973–2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 440-444.
101. Ross DS. Evaluation and nonsurgical management of thyroid nodule. *Randolph Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Saunders 2003.
102. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer control.* 2006; 13(2):89-98.

103. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 *Cancer* 1998;83: 2638-48.
104. Ward LS, Assumpção LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48: 126-36.
105. Dorairajan N, Jayashree N. Solitary nodule of the thyroid and the role of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *J Ind Med Assoc.* 1996; 94: 50–52.
106. Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocaçoğlu G, Erdoğan C, Saraydaroglu O. Role of Duplex Power Doppler Ultrasound in Differentiation between Malignant and Benign Thyroid Nodules. *Korean J Radiol.* 2010; 11: 594–602.
107. Gupta N, Goswami B, Chowdhury V, Ravishankar L, Kakar A. Evaluation of the role of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of follicular malignancies of thyroid. *Arch Surg.* 2011;146: 179-82.
108. Kim SJ, Kim BH, Jeon YK, Kim SS, Kim IJ. Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point (18)F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules. *Ann Nucl Med.* 2011 Jan 27. [Epub ahead of print].
109. Shah MD, Conrad A, Ahmed A, Eski S, Macmillan C, Freeman JL. Decision making for the extent of thyroidectomy in the patient with atypical cytologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 1177-80.
110. Van Roosmalen J, Van Hemel B, Suurmeijer A, Groen H, Ruitenbeek T, Thera P, et al. Diagnostic Value and Cost Considerations of Routine Fine-Needle Aspirations in the Follow-Up of Thyroid Nodules with Benign Readings. *Thyroid.* 2010;20(12):1359-65.
111. Rosário PW, Purisch S. Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54: 52-5.
112. Aguilar J, Rodriguez JM, Flores B, Sola J, Bas A, Soria T, et al. Value of repeated fine-needle aspiration cytology and cytologic experience on the management of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:121–124.

10. ANEXOS

10.1 - Aprovação do Comitê de Ética

 **FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**
www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/10/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 844/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0671.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “MECANISMOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR, APOPTOSE E ANGIOGÊNESE EM NÓDULO DE TIREÓIDE: CORRELAÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA, CINTILOGRÁFICA E CITO-PATOLÓGICA”.
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Frederico Fernandes Ribeiro Maia
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/10/2008
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/10/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar, por análise imunohistoquímica, elementos envolvidos nos mecanismos de proliferação celular, apoptose e angiogênese e sua correlação com dados clínicos (funcional), cintilográficos, ultrassonográficos e cito - patológicos de nódulo benigno de tireóide (isolado/BMN) em pacientes submetidos à tireoidectomia.

III - SUMÁRIO

Trata-se de uma pesquisa de análise experimental, controlada, em corte transversal, de pacientes portadores de nódulo único de tireóide ou BMN, atendidos no Ambulatório de Nódulo de Tireóide do HC - Unicamp, entre 1998 e 2008, submetidos a tireoidectomia total e parcial. Será procedido estudo IHQ do nódulo tireoidiano e tecido tireoidiano normal adjacente para análise da expressão dos seguintes marcadores: Fas, fas-ligante, Bid; Bcl2 e Mcl-1; Ki-67 e MIB -1; proteína p27Kip1 e fator de crescimento vascular endotelial. A expressão de fatores anti e pró-apoptóticos será avaliada em relação à evolução e crescimento do nódulo, função tireoideana, uso de droga anti-tireoidiana. Será realizada análise comparativa dos dados cintilográficos, ultrassonográficos e cito-patológicos dos nódulos tiroideanos quanto ao padrão de expressão dos marcadores de apoptose e angiogênese. Serão estudadas 80 tireóides de indivíduos adultos de ambos os sexos, acompanhados no ambulatório de Nódulo de Tireóide, disciplina de Endocrinologia, HC-Unicamp, com diagnóstico de nódulo de tireóide único, múltiplo, atóxico ou tóxico. O grupo controle será constituído de 10 espécimes de tireóide normal oriundas de tireoidectomias realizadas durante o procedimento cirurgico rotineiro para neoplasia de laringe.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto bem elaborado, exequível, respeitando os aspectos éticos envolvidos no tipo de estudo, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apropriado ao estudo.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de outubro de 2008.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

10.2 - Artigo Aceito para Publicação

Value of Ultrasound and Cytological Classification System To Predict The Malignancy of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. Frederico F. R. Maia¹, Patrícia S. Matos², Elizabeth J. Pavin¹, José Vassallo² and Denise E. Zantut-Wittmann; *Endocrine Pathology*.

Status: APROVADO em Abril (25/4/11). DOI: 10.1007/s12022-011-9159-6

Pasta Atual: **Entrada**

[Desconectar](#)

[Escrever](#) [Endereços](#) [Pastas](#) [Opções](#) [Procurar](#) [Ajuda](#) [Calendário](#)

[FCM UNICAMP BR](#)

[Lista de](#)

[Mensagens](#) | [Não Anterior](#) | [Próxima](#) [Encaminhar](#) | [Encaminhar como anexado](#) | [Responder](#) | [Responder a todos lidas](#) | [Apagar](#)

Assunto: Decision on your manuscript #ENPA-454R1

De: "Endocrine Pathology" <arlyn.escopete@springer.com>

Data: Seg, Abril 25, 2011 3:39 pm

Para: "Frederico F.R. Maia" <fredfrm@fcm.unicamp.br>

Prioridade: Normal

Opções: [Ver cabeçalho completo](#) | [Ver Versão para Impressão](#) | [Baixar como um arquivo](#)
| [View Message Details](#)

Dear Dr Frederico F.R. Maia:

We are pleased to inform you that your manuscript, "VALUE OF ULTRASOUND AND CYTOLOGICAL CLASSIFICATION SYSTEM TO PREDICT THE MALIGNANCY OF THYROID NODULES WITH INDETERMINATE CYTOLOGY" **has been accepted for publication** in **Endocrine Pathology**.

Please remember to always include your manuscript number, #ENPA-454R1 , whenever inquiring about your manuscript. Thank you.

Best regards,

Virginia A. LiVolsi
Editor, Endocrine Pathology

[Delete & Prev](#) | [Delete & Next](#)

10.3 - Artigos Publicados em Pubmed

Head & Neck Oncology 2011, 3:17 doi:10.1186/1758-3284-3-17

The screenshot shows a Firefox browser window with the following elements:

- Address Bar:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426548>
- Search Bar:** Search: PubMed. Buttons for "Search" and "Clear".
- Page Header:** PubMed.gov logo, "U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health".
- Article Title:** Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule.
- Authors:** Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE.
- Abstract:**
 - BACKGROUND:** This study aimed to evaluate clinical, laboratory, ultrasound (US) and scintigraphic parameters in thyroid nodule and to develop an auxiliary model for clinical application in the diagnosis of malignancy.
 - METHODS:** We assessed 143 patients who were surgically treated at a single center, 65% (93) benign vs. 35% (50) malignant lesions at final histology (1998-2008). The clinical, laboratory, scintigraphic and US features were compared and a prediction model was designed after the multivariate analysis.
 - RESULTS:** There were no differences in gender, serum TSH and FT4 levels, thyroid auto-antibodies (TAb), thyroid dysfunction and scintigraphic results ($P = 0.33$) between benign and malignant nodule groups. The sonographic study showed differences when the presence of suspected characteristics was found in the nodules of the malignant lesions group, such as: microcalcifications, central flow, border irregularity and hypoechoogenicity. After the multivariate analysis the model obtained showed age (>39 years), border irregularity, microcalcifications and nodule size over 2 cm as predictive factors of malignancy, featuring 81.7% of accuracy.
 - CONCLUSIONS:** This study confirmed a significant increase of risk for malignancy in patients of over 39 years and with suspicious features at US.
- Related citations:** Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features... Role of surgeon-performed ultrasound in predicting malignancy... A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound feature... Review: Role of ultrasound in the assessment of nodular thyr... Review: Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the ma...
- Images from this publication:** Three small images showing thyroid ultrasound and histology.
- Taskbar:** Windows taskbar with system tray showing date 27/04/2011 and time 23:17.

The screenshot shows a Firefox browser window displaying a PubMed article. The address bar shows the URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499817>. The page title is "Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in thyroid nodule with a first benign cytologic result: Impact of ultrasound to predict malignancy." The authors listed are Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. The abstract text reads: "This study aimed to investigate the value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNAC-US) in benign thyroid nodules and determine the ultrasound (US) predictors of malignancy in this group of nodules. The authors studied 35 of 143 nodules with initially benign cytological result who underwent serial re-biopsy (FNAC-US). By means of surgery, malignancy histology results were confirmed in 10 (28.5%) cases (G1) versus 25 (71.5%) benign nodules (G2). The clinical, lab, scintigraphic, and US features were compared between the two groups to predict malignancy in thyroid nodules with initially benign cytological result. The cytological finding of 28/35 nodules were change to indeterminate cytology (Bethesda system category III or IV) at second and/or ≥third cytological study. In this group of 28 cases, 23 (82.1%) was identified until the third procedure. The interval between first and third re-biopsy was 13 months (median). There were no differences in age, gender, thyrotropin (TSH) levels, thyroid auto-antibodies, or thyroid dysfunctions. The scintigraphy showed cold nodule in 80% of G1 versus 78.9% of G2 (NS). Sonographic studies showed malignant suspected US features in G1: microcalcifications, central flow, hypoechogenicity, and border irregularity. This study suggests repeating FNAC-US in nodules with first benign cytologic result and suspicious US features of malignancy for at least two times (until the third FNAC) in about 13 months horizon." The page also includes a "Related citations" section with links to other articles and a "Recent activity" section showing search history.

10.4 - Artigos Publicados na Íntegra

Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in thyroid nodule with a first benign cytologic result: Impact of ultrasound to predict malignancy

Frederico F. R. Maia · Patrícia S. Matos ·
Elizabeth J. Pavin · José Vassallo ·
Denise E. Zantut-Wittmann

Received: 25 January 2011 / Accepted: 1 April 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract This study aimed to investigate the value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNAC-US) in benign thyroid nodules and determine the ultrasound (US) predictors of malignancy in this group of nodules. The authors studied 35 of 143 nodules with initially benign cytological result who underwent serial re-biopsy (FNAC-US). By means of surgery, malignancy histology results were confirmed in 10 (28.5%) cases (G1) versus 25 (71.5%) benign nodules (G2). The clinical, lab, scintigraphic, and US features were compared between the two groups to predict malignancy in thyroid nodules with initially benign cytological result. The cytological finding of 28/35 nodules were change to indeterminate cytology (Bethesda system category III or IV) at second and/or \geq third cytological study. In this group of 28 cases, 23 (82.1%) was identified until the third procedure. The interval between first and third re-biopsy was 13 months (median). There were no differences in age, gender, thyrotropin (TSH) levels, thyroid auto-antibodies, or thyroid dysfunctions. The scintigraphy showed cold nodule in 80% of G1 versus 78.9% of G2 (NS). Sonographic studies showed malignant suspected US features in G1: microcalcifications, central flow, hypoechogenicity, and border irregularity. This study suggests repeating FNAC-US in

nodules with first benign cytologic result and suspicious US features of malignancy for at least two times (until the third FNAC) in about 13 months horizon.

Keywords Thyroid nodule · Fine-needle aspiration cytology · Ultrasound · Thyroid cancer

Introduction

The value of repeated thyroid nodule fine-needle aspiration cytology (FNAC) during follow-up is still controversial and most society's guidelines indicate that benign lesions may be followed yearly by ultrasound (US) only. FNAC is still considering the gold standard for evaluating thyroid nodules [1]. However, FNAC has some limitations in thyroid nodule diagnosis, such as false negative (FN), false positive and/or inadequate results. The reported FN rate of FNAC ranges from 1.3 to 11.5% in several studies [2–5]. The majority of patients with thyroid nodule can be managed conservatively and it justifies the effort to select better candidates for thyroidectomy [5, 6].

It is recommended that all benign thyroid nodules be followed with only US examinations 6–18 months after the initial benign FNAC. If nodule size is stable (<50% change in volume or <20% increase in at least two nodule dimensions in solid nodules or in the solid portion of mixed cystic-solid nodules), the interval before the next follow-up clinical examination or US may be longer (every 3–5 years) [1].

The repeat FNAC is not considering for nodules with initially benign cytologic result in spite of clinical or lab features, scintigraphic or US parameters at baseline. There is no consensus for the need to repeat cytology after an initial benign result, despite the reported minimal 1% rate

F. F. R. Maia (✉) · E. J. Pavin · D. E. Zantut-Wittmann
Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medical Sciences, University of Campinas,
Rua Tessalia Vieira de Camargo, 126-Cidade Universitária
13083-887, Campinas, SP, Brazil
e-mail: fredfrm@fcm.unicamp.br

P. S. Matos · J. Vassallo
Department of Pathology, Medical Science School, University
of Campinas, São Paulo, Brazil

of FN results [5]. Some authors advise a follow up FNAC in all patients [5, 7, 8]; others suggest repeat FNAC only for patients who develop clinically suspicious findings [6, 9–11]. In according to Mehanna et al. [12] the probability of a benign thyroid nodule being accurately diagnosed as benign from a single FNAC is 90%. However, the accuracy of diagnosis increases significantly to 98% if two separate aspirates were performed on different occasions.

Illouz et al. [7] retrospectively studied the cytologic and histological results of 119 nodules surgically treated. The repetition of FNAC reveals a relevant number of cancers which were missed by the first FNAC (10/44 surgically treated suspicious or malignant in repeated FNAC during follow up). They recommended three adequate FNAC to decrease the number of FN results.

A recent data suggests ultrasound characteristics of malignancy rather than growth as a criterion for repeat FNAC in the case of nodules with an initial benign cytological result [13]. This study enrolled 895 thyroid nodules, 102 (11.4%) presented suspicious US parameters. The second FNAC revealed malignancy in 18 (17.6%) nodules, including 20% (2/10) of those showing growth and 17.4% (16/92) that did not. Seventy-six (9.6%) of 793 nodules without suspicious characteristics presented growth. Only one case of malignancy was diagnosed by repeat FNAC.

Kwak et al. [14] showed a higher risk of malignancy in patients with suspected US features in a thyroid nodule with initially benign cytologic results. The risk of malignancy was lower for negative (0.6%) versus positive US suspected features (20.4%) in a thyroid nodule with benign cytologic results. Of 122 surgically treated thyroid nodules in this group, 23 (18.8%) were malignant. They conclude that repeat FNAC should be performed for initially benign thyroid nodule with suspicious US features.

It is estimated that cytology indicative of papillary thyroid carcinoma (PTC) is associate with younger age, male gender, higher thyrotropin (TSH) values (even in normal ranges: >1.8 mU/ml), thyroid auto-antibodies (TAb) and solitary nodularity [15, 16]. The accuracy of these clinical aspects, US or scintigraphic features in distinguishing benign from malignant thyroid nodule with initially benign cytological result is not well-established.

The benefits and criteria for re-biopsy of benign thyroid nodule at first FNAC and positive US needs more comprehension and may help the surgical decision in these specific cases and to avoid unnecessary aggressive treatments. This study aimed to investigate the value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNAC-US) in benign thyroid nodules and determine the ultrasound (US) predictors of malignancy in this group of nodules. The clinical and scintigraphic parameters of malignancy in thyroid nodules with initially benign cytological results is still analyzed in a long-term follow up period.

Materials and methods

Design and study population

The study was approved by the institutional review board and no competing financial interests exist by authors. The authors retrospectively studied the data from 143 patients submitted to total or partial thyroid surgery between 1998 and 2008 at the University of Campinas General Hospital, São Paulo, Brazil, an area of iodine sufficiency. This study included 35 thyroid nodules diagnosed as benign at first FNAC-US evaluation and underwent follow-up (annual serial re-biopsy) study showed a malignancy histology result in 10 (28.5%) cases (G1) versus 25 (71.5%) benign nodules (G2). All patients preoperatively diagnosed with a thyroid nodule by US or by clinical examination, underwent FNAC-US and were assessed retrospectively for clinical, US, and scintigraphic variables to prediction of malignancy in this group. The mean follow up was 53.9 ± 50.7 months. The most common surgical indication was indeterminate cytology plus newly suspect ultrasound features during follow up (Table 1).

Clinical and lab parameters

The clinical variables were age and gender. There was a female predominance into two groups (benign versus malignant nodules) (Table 2). The lab variables enrolled baseline TSH and free thyroxin (FT4) serum concentrations. The TSH and FT4 were dosed through chemiluminescent analyzer, sandwich technique, range from 0.4 to 4.5 UI/ml and 0.9 to 1.8 ng/ml, respectively. The thyroid autoimmunity was defined by elevated serum levels of antithyroid peroxidase (TPOAb, reference value $<35 \mu$ UI/ml) and antithyroglobulin antibodies (Tg-Ab, reference value <49 IU/ml) determined by immunometric assays.

Thyroid disorders were classified as follows in normal thyroid function (TSH and FT4 values within the reference

Table 1 Criteria for surgical treatment of 35 nodules with initially benign cytological result by FNAC-US according to final histology result

Surgical criteria	Benign	Malign	Total
Clinical/compressive symptoms	02 (8%)	–	02 (5.7%)
FNAC + Scintigraphy– Cold nodule	09 (36%)	03 (30%)	12 (34.2%)
FNAC suspect (indeterminate)	06 (24%)	02 (20%)	08 (22.9%)
FNAC suspect + US features	08 (32%)	05 (50%)	13 (37.2%)
Total	25 (100%)	10 (100%)	35 (100%)

FNAC fine-needle aspiration cytology, FNAC-US fine-needle aspiration cytology guided ultrasound, US ultrasound

Table 2 Clinical and lab aspects of 35 patients with initially benign cytological result of fine-needle aspiration cytology (FNAC) of thyroid nodule during the follow up according to final histology result

Variables	Benign	Malignant	Total	<i>P</i> -value
Nodules (<i>n</i>)	25	10	35	–
Age (months)	47.72 ± 13.11	46.80 ± 14.02	47.46 ± 13.17	1.00
Gender (Female)	22/25	8/10	30/35	0.61
Nodule (number)/patient	1.56 ± 1.15	1.50 ± 1.26	1.54 ± 1.17	0.76
Nodule size (cm)	3.04 ± 1.72	1.55 ± 0.58	2.59 ± 1.52	0.003
TSH (mU/ml) [median]	1.11	1.67	1.14	0.57
FT4 (mU/ml) [median]	1.30	1.28	1.29	0.38
TAb positively (<i>n</i>)	5/20	1/9	6/29	0.63
Auto-immune disease (<i>n</i>)	6/21	1/10	7/31	0.37
Normal thyroid function	18/25	6/10	24/35	0.61
Hyperthyroidism	5/25	2/10	7/35	0.84
Hypothyroidism	2/25	2/10	4/35	0.32

values); autoimmune thyroid disease (AITD) (euthyroid with high TAb); overt hypothyroidism (elevated TSH with reduced free T4 levels); thyrotoxicosis (or hyperthyroidism); low TSH and elevated FT4 (Table 2).

Cytological and scintigraphic features

Cytological analysis was based on Bethesda classification system [16]. All of slides from FNAC result were re-analyzed by an expert cytopathologist of the pathology department (P.S.M) in order to confirm the results. After obtaining the previous pathology reports the cytologist reviewed them and reclassified the cases using the Bethesda system according to the microscopic features which were described on the existing pathology reports. This review of slides was blind to outcomes in all cases. The FNAC result was classified into six categories: unsatisfactory (I), benign (II), follicular lesion of undeterminate significance (III), follicular neoplasm (IV), suspicious of malignancy (V), and malignant (VI). Benign cytologic findings included colloid nodules, adenomatous hyperplasia, lymphocytic thyroiditis, and Graves disease. The indeterminate category (III and IV) includes follicular lesion, Hurtle Cell tumor, and atypical presentation which could not exclude malignancy. Follicular neoplasm demonstrated follicular architecture, overlapped nuclei, high cellularity, scant colloid, and no nuclear features of PTC. The FNAC result was considered suspicious for PTC when demonstrated papillary or follicular architecture with overlapped nuclei and nuclear characteristics such as nuclear enlargement, border irregularity, intranuclear inclusions, and/or nuclear grooves. The unsatisfactory sample was defined as the absence of at least six follicular cell groups, each one containing 10–15 cells derived from at least two aspirates of a nodule according to the American

Thyroid Association (ATA) guidelines. The interval between first and repeat aspiration was more than 90 days (to avoid nuclear atypia related to aspiration). Malignancy result was confirmed by means of thyroid surgery.

The relevance of cold nodule was evaluated using a ^{99m}Tc-pertechnetate (Tc) scans. Twenty minutes after an intravenous injection of 10 mCi (370 MBq) of ^{99m}Tc, the images were obtained on a computerized scintillation camera equipped with a low-energy, high-resolution, parallel hole collimator, according to validated protocol used at the institution [17], with the nodules being reported as cold, warm, or hot.

Sonographic parameters and FNAC-US

Real-time US was performed and supervised by a radiology team with experience in thyroid imaging at the institution. It was not possible to control the numbers of professionals enrolled in FNAC procedures and the interpersonal or intrapersonal reproducibility of the FNAC during the follow up period. Internal components of the nodule were defined as solid, mixed, or cystic. US analyses for masses with mixed components were evaluated on the basis of internal solid components. The FNAC was performed systematically in nodules ≥1 cm in diameter. US features defined size and suspicious parameters of malignancy [1] as following: hypoechogenicity, microcalcifications, border irregularity, and central flow by Doppler study. The presence of one of these parameters defined the nodule as positive at US findings (suspicious malignant nodule) being the FNAC study indicated in nodule <1 cm diameter [1]. If a nodule did not show suspicious features it was classified as probably benign (negative US findings). When a nodule was detected, FNAC-US was performed using a 22-gauge needle without local anesthesia. If the aspirate was

hemorrhagic a 25-gauge needle was used. Aspiration was expressed on frosted-end glass slides, air-dried, and stained using Papanicolaou's method [18]. For each sample, at least three slides were obtained for cytological analysis. The follow up FNAC was repeated systematically after 12–18 months, in the case of nodules with suspicious US characteristics, irrespective of growth, and in the cases when the nodule showed significant growth (volume increase $\geq 50\%$, showing an increase in diameter $\geq 20\%$, and with at least two of the measurements ≥ 2 mm) during the same period. The surgery criteria was based on the clinical (compressive and laboratory complications), image and cytological approach.

The nodule size and presence of other nodules within the thyroid were also noted and classified into single/solitary versus multinodular goiter. In this group (multinodular goiter), the most suspect nodule was included into study.

Statistical analysis

The data was analyzed by χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables and Mann–Whitney test for the quantitative variables of two groups ($P < 0.05$). Statistics were performed using SPSS, version 13.0.

Results

There was a 28.5% prevalence of malignancy (10/35) in thyroid nodule with initially benign cytology. There were no differences in mean age and female gender predominance between the two groups. The serum TSH, FT4, auto-immune disease, and thyroid state function were not correlated to malignancy in these nodules (Table 2). The

blind review of the slides by an expert cytologist obtained 10.9% less diagnoses of III or IV Bethesda categories, reclassified as benign (II) result which was confirmed by means of surgery.

Of 35 nodules with initially benign cytological result, a posterior future non-benign FNAC result was obtained in 28 (80%) and confirmed in 10 (28.5%) cases in long-term follow up by means of surgery (Fig. 1). The cytological finding of 28/35 nodules were change to indeterminate cytology (category III or IV from Bethesda system) at second and/or \geq third cytological study. In this group of 28 cases, 23 (82.1%) was identified until the third procedure. PTC was detected in 9/35 (25.7%) malignant cases (four follicular variant and five, classical histology), and one follicular carcinoma of these 35 surgically treated nodules with initially benign cytology result. The mean interval between initial and the third re-biopsy was 24.90 ± 28.20 (median: 13) months. Seven patients underwent surgery even if they were persistently benign at repeated FNAC due to the clinical symptoms ($n = 1$), compressive symptoms ($n = 2$) and cold nodule (scintigraphic result) associated to suspect US features ($n = 4$).

Sonographic evaluation showed a larger mean size in benign nodules ($P = 0.003$) (Table 2). Solitary nodules were not at increased risk (AOR 0.95, 95% CI 0.49–1.83, $P = 0.89$). The growth size tumor over than 20% neither cold nodule at scintigraphic study were not determinant for malignancy ($P = 0.57$ and 0.95 , respectively). The scintigraphy showed cold nodule in 80% of G1 versus 78.9% of benign lesions (G2) ($P = 1.00$). There were no false-positives and all malignant cases undergoing surgery were found to be malignant (Fig. 1).

Sonographic studies showed positive US in malignant group (G1): microcalcifications, central flow, hypoechogenicity, and

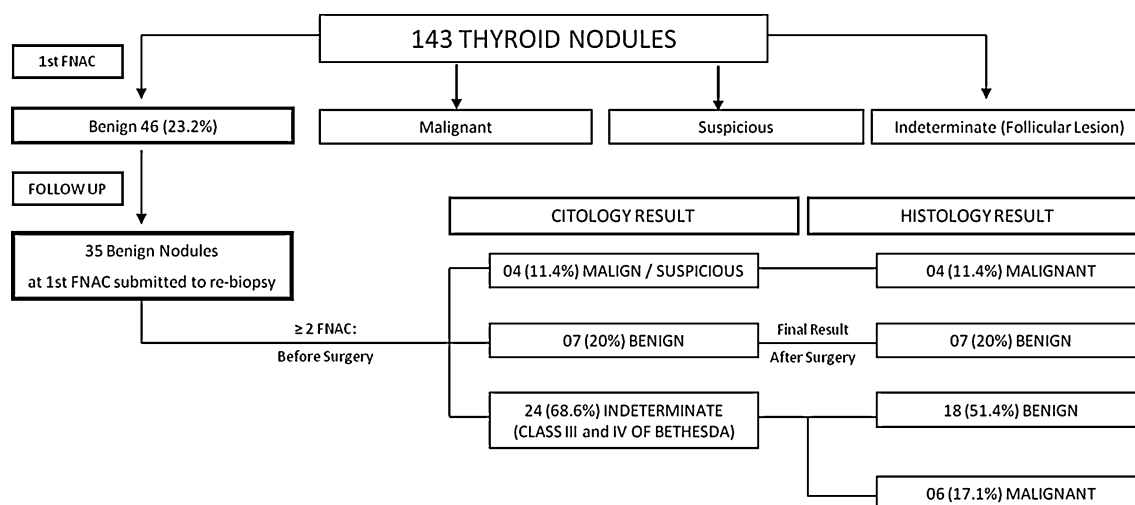


Fig. 1 Follow up of thyroid nodules with initially benign cytological result and histology correlation by means of surgery after serious re-biopsies (Fine-Needle Aspiration Cytology [FNAC]) in a single center

Table 3 Ultrasound parameters of malignance in the 35 nodules with initially benign cytological result by Fine-Needle Aspiration Cytology (FNAC) according to final histology result

Variables	Benign (%) (25)	Malignant (%) (10)	Total (35)	<i>P</i> -value
Microcalcifications	4/23 (17.4%)	7/10 (70%)	11/33 (33.3%)	0.014
Macrocalcifications	6/23 (26.1%)	1/10 (10%)	07/33 (21.2%)	0.95
Border irregularity	5/24 (20.8%)	6/10 (60%)	11/34 (32.3%)	0.036
Hypoechoogenicity	8/24 (33.3%)	8/10 (80%)	16/34 (47%)	0.023
Size \geq 2 cm	18/23 (78.3%)	4/10 (40%)	22/33 (66.7%)	0.028
Internal flow	1/16 (6.3%)	5/9 (55.5%)	6/25 (24%)	0.001
Absent flow	11/16 (68.8%)	0/9	11/25 (44%)	<0.001

border irregularity (Table 3). The internal flow by Doppler study was the strongest predictor of malignancy ($P < 0.001$) followed by microcalcifications, hypoechoogenicity, and border irregularity. The absent of flow was an important criteria of benignity detected in almost 70% of benign thyroid nodules (G2) in this study (Table 3).

Discussion

Malignancy in thyroid nodules with initially benign cytology result showed a smaller size and suspect sonographic features during a mean 5 years follow up period. The scintigraphy was not useful to the differentiation of two groups. The number and nodule position were not predictive of malignancy. No clinical or lab parameter was significant in this study. This data indicates that repeating FNAC in patients with first benign cytologic result for at least two times (until the third FNAC) in about 13 months horizon could improve the diagnosis rate of malignant tumors and should be performed for thyroid nodules that have suspicious US features, even if the initial cytologic results indicate that it is a benign lesion.

The first benign FNAC could not exclude malignancy in all thyroid nodules. A definitive malignant diagnosis was present in 10/143 surgically treated nodules with initially benign cytologic result. Thus, considering the cytological results of the first FNAC, the malignancy rate achieved was 28%, whereas after re-puncture this value improved to 35%, increasing the diagnostic accuracy by 7%. The data from Kwak et al. [14] showed 23/122 malignant cases of surgically treated nodules benign at first presentation, mean interval between first and follow up FNAC of 15.6 months, similar to Illouz et al. [7] (11/119 surgically treated initially benign thyroid nodules) and to the results.

Some recent investigations showed larger median benign tumors over 2 cm of diameter [14, 15, 19] similar to the results. A retrospective analysis of more than ten thousand FNACs, demonstrated that repeated thyroidal FNACs yielding benign diagnoses increased the accuracy in 8% (from 90 to 98%) [8]. The re-biopsy reduces the rate

of FN diagnosis from an average of 5.2% to <1.3% in nodules with initially benign cytological result [10].

Some studies have tried to document the natural history of benign tumors such as these. Alexander et al. [20] followed 268 patients with 330 US-guided FNAC benign thyroid nodules over a mean interval of 20 months. The repeating FNAC detected 1 malignant case of 74 nodules, a poorly differentiated PTC. Shin et al. [21] found nine malignancies in the 187 cases (4.8%) by repeat US-FNAC. Of 44 patients in the re-aspiration group, six malignancies were identified (13.6%). Orlandi et al. [22] studied 799 satisfactory FNAC from 302 patients (14–84 years.) followed for 2–12 years undergoing annually FNAC analysis. They conclude that in the absence of suspicious clinical changes and with at least three FNAC confirming the cytologic diagnosis of benignity, the follow-up of nodules by FNAC could be discontinued.

Van Roosmalen et al. [6] described the results and costs of two management strategies of routine follow-up FNAC in 576 nodules initially read as benign. In one of these strategies, follow-up FNAC was systematically repeated (Group I approach), and in the other hand, the follow-up FNAC was repeated only when clinical symptoms had been developed (Group II approach). The FNAC diagnosis according to Group I approach remained benign on follow-up biopsy in 96.2%, was altered to follicular neoplasm in 3% (7/235), and was suspicious for malignancy in 0.8% (2/235). When following Group II approach, the follow-up FNA was not “benign” in 7% (4/57). Cost-consequence analysis showed no benefit in routine follow-up FNAC after initially benign FNA readings. Routine follow-up FNAC in patients whose initial cytology result was benign has a low diagnostic upgrading value and is relatively costly. They concluded that in patients whose initial FNAC is benign, it is recommend the FNAC be repeated only if clinically suspicious signs or complaints develop.

Other investigators have also reported cases of carcinomas arising within benign nodules [23, 24]. Baloch et al. [24] studied the role of repeat FNAC in the evaluation of thyroid nodules initially classified as “nondiagnostic” due to limited cellularity or as “indeterminate for neoplasm”.

The prevalence of malignancy was 50/101 (49%) of surgically treated nodules. There were no false-positives and all malignant cases undergoing surgery were found to be malignant, in according to the results. The presented data suggests that resection should not be performed in cases with repeat benign cytology even when that showed suspicious US findings. All the cases with repeat benign cytology were benign on surgical follow-up.

The risk of malignancy seems to be higher in patients with positive US features in a thyroid nodule with initially benign cytologic results by Kwak et al. [14]. The likelihood of having a benign thyroid nodule with suspicious US features was lower (79.6%) versus negative US features (99.4%). The risk of malignancy for initially benign thyroid nodules at FNAC with an increase in size at follow-up US was slightly higher (1.4%), but they did not demonstrate the specific US feature enrolled to thyroid malignancy. In another series from Kwak et al. [25], the repeat aspiration revealed “suspicious for malignancy” or “malignancy” results in 15 (93.8%) of 16 thyroid cancers with “benign” results on initial aspirate and US suspect findings.

The adequate interval to repeating FNAC is not well-established in medical literature. It was observed the increasing diagnosis of malignancy until the third re-biopsy in about one-to-two-years (median interval of 13 months) horizon in benign thyroid nodule at first FNAC, similar to recent literature [9, 12, 14, 21]. Flanagan et al. [9] studied 402 patients who underwent thyroid surgery during a 22-month period. The use of one repeat FNAC increased the sensitivity for malignancy from 81.7 to 90.4% and decreased the false-negative rate (17.1–11.4%).

In according to the results and corroborated by Rosario et al. [13], ultrasound parameters were superior as a criterion for repeat FNAC when compared to nodule growth. In fact, nodule growth is known to have a low positive predictive value for malignancy [20, 21].

It is important to cite some limitations of this study. Doubtless, the fact of FNAC-US was not carried for the same person of radiology team at the institution added to the unlikely control of the interpersonal or intrapersonal reproducibility of the FNAC during the follow up period represents a true limitation. However, the supervision of the achievement of the procedure by radiologists' members of the Radiology department minimizes the probable errors. This study demonstrated that 80% of nodules were benign at the first cytological exam became indeterminate or malignant at the second or third evaluations. However, in expert hands in about 40% of patients with histological diagnosis of thyroid carcinoma were defined benign at the first cytological exam. A bias may be that this study could not include all nodules examined in the same period of time submitted to FNAC and only some part of surgically treated nodules were included. In particular, it may be that

benign nodules at repeated cytological exams and not undergoing surgery were not included in this study. However, this study reflects the real clinical practice in day care of patients with thyroid nodule and the difficult pitfalls in their management. Prospective studies are required to define the role of this risk prediction in refining clinical management of the larger patient population.

In conclusion, thyroid malignancy detected after first benign cytology showed a smaller size and suspects US features. The scintigraphy, clinical, or lab parameters were not useful to the differentiation of two groups. This study showed that the first benign FNAC could not exclude malignancy in all thyroid nodules and suggests to repeat FNAC in nodules with first benign cytologic result and positive US parameters for at least two times (until the third FNAC) in about 13 months horizon, to obtain a higher diagnosis accuracy. These findings enhance the current limited predictive armamentarium and can assist to guide surgical decision making.

Acknowledgements Funding This study was supported by grants from FAPESP (reference: 2008/10183-7), research foundation from São Paulo State, SP, Brazil.

Disclosure No competing financial interests exist that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

References

1. D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen et al., Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **19**, 1167–1214 (2009)
2. A.N. Haberal, S. Toru, O. Ozen et al., Diagnostic pitfalls in the evaluation of fine needle aspiration cytology of the thyroid: correlation with histopathology in 260 cases. *Cytopathology* **20**, 103–108 (2009)
3. L.R. Ylagan, T. Farkas, L.P. Dehner, Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* **14**, 35–41 (2004)
4. M.R. Castro, H. Gharib, Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocrinol. Pract.* **9**, 128–136 (2003)
5. J.I. Hamburger, Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* **79**, 335–339 (1994)
6. J. Van Roosmalen, B. Van Hemel, A. Suurmeijer et al., Diagnostic value and cost considerations of routine fine-needle aspirations in the follow-up of thyroid nodules with benign readings. *Thyroid* **20**, 1359–1365 (2010)
7. F. Illouz, P. Rodien, J.P. Saint-André et al., Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur. J. Endocrinol.* **156**, 303–308 (2007)
8. Y.C. Oertel, L. Miyahara-Felipe, M.G. Mendoza et al., Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* **17**, 1061–1066 (2007)
9. M.B. Flanagan, N.P. Otori, S.E. Carty et al., Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Amer. J. Clin. Pathol.* **125**, 698–702 (2006)

10. J.M. Chehade, A.B. Silverberg, J. Kim et al., Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocrinol. Pract.* **7**, 237–243 (2001)
11. M.F. Erdogan, N. Kamel, D. Aras et al., Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* **12**, 1087–1090 (1998)
12. H.M. Mehanna, A. Jain, R.P. Morton et al., Investigating the thyroid nodule. *BMJ* **338**, 705–709 (2009)
13. P.W. Rosário, S. Purisch, Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **54**, 52–55 (2010)
14. J.Y. Kwak, H. Koo, J.H. Youk et al., Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* **254**, 292–300 (2010)
15. T. Rago, E. Fiore, M. Scutari et al., Male sex, single nodularity and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* **162**, 763–770 (2010)
16. C.G. Theoharis, K.M. Schofield, L. Hammers et al., The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* **19**, 1215–1223 (2009)
17. C.D. Ramos, D.E. Zantut-Wittmann, E.C.S.C. Etchebehere et al., Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate: standardization in normal individuals. *S. Paulo. Med. J.* **120**, 45–48 (2002)
18. G.C. Yang, G.C. Liebeskind, A.V. Messina, Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow up. *Thyroid* **11**, 581–589 (2001)
19. N.D. Banks, J. Kowalski, H. Tsai et al., A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid* **19**, 1215–1223 (2008)
20. E.K. Alexander, S. Hurwitz, J.P. Heering et al., Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.* **138**, 315–318 (2003)
21. J.H. Shin, B.K. Han, K. Ko et al., Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in nodules with benign cytological diagnosis. *Acta Radiol.* **47**, 469–473 (2006)
22. A. Orlandi, A. Puscar, E. Capriata et al., Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* **15**, 274–284 (2005)
23. H.L. Evans, R. Vassilopoulou-Sellin, Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Amer. J. Surg. Pathol.* **22**, 1512–1520 (1998)
24. Z. Baloch, V.A. LiVolsi, R. Jain et al., Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diag. Cytopathol.* **29**, 203–206 (2003)
25. J.Y. Kwak, E.K. Kim, H.J. Kim et al., How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur. Radiol.* **19**, 1923–1931 (2009)



RESEARCH

Open Access

Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule

Frederico FR Maia^{1*}, Patrícia S Matos², Bradley P Silva¹, Ana T Pallone¹, Elizabeth J Pavin¹, José Vassallo² and Denise E Zantut-Wittmann¹

Abstract

Background: This study aimed to evaluate clinical, laboratory, ultrasound (US) and scintigraphic parameters in thyroid nodule and to develop an auxiliary model for clinical application in the diagnosis of malignancy.

Methods: We assessed 143 patients who were surgically treated at a single center, 65% (93) benign vs. 35% (50) malignant lesions at final histology (1998-2008). The clinical, laboratory, scintigraphic and US features were compared and a prediction model was designed after the multivariate analysis.

Results: There were no differences in gender, serum TSH and FT4 levels, thyroid auto-antibodies (TAb), thyroid dysfunction and scintigraphic results ($P = 0.33$) between benign and malignant nodule groups. The sonographic study showed differences when the presence of suspected characteristics was found in the nodules of the malignant lesions group, such as: microcalcifications, central flow, border irregularity and hypoechogenicity. After the multivariate analysis the model obtained showed age (>39 years), border irregularity, microcalcifications and nodule size over 2 cm as predictive factors of malignancy, featuring 81.7% of accuracy.

Conclusions: This study confirmed a significant increase of risk for malignancy in patients of over 39 years and with suspicious features at US.

Introduction

Thyroid nodule is a common clinical problem. Epidemiologic studies have shown that the prevalence of palpable thyroid nodules are found in approximately 5% of women and in 1% of men living in iodine-sufficient parts of the world [1,2]. On the other hand, ultrasound (US) studies could detect thyroid nodules in 19-67% of selected individuals with higher frequencies mainly in women and elderly people [3]. The majority of patients with thyroid nodule can be managed conservatively and it justifies the effort to select better candidates for thyroidectomy [4-6].

A number of clinical, US, and cytological parameters have been previously studied; however, none of them have shown significant impact on clinical practice [6].

Molecular markers are promising but they have not yet been sufficiently validated to be used in clinical practice [7,8]. The role of clinical evaluation of patients who have thyroid nodule is to minimize the risk of overlooking thyroid cancer.

When clinical, laboratory and US parameters are employed, there is an increase of suspicion for malignancy. It includes age (< 20 or > 70 yrs.), gender (male), large size (> 4 cm or > 2 cm in recent series), serum thyrotropin (TSH) levels (even in normal ranges: > 1.8 mU/ml), positive thyroid auto-antibodies (TAb) and scintigraphic study of cold nodules [9-12]. In addition, it has been widely perceived that malignancy rates are higher in subjects with solitary nodules than in those affected with multinodular goiters [5,7,9]. Although, recent data showed that there is no correlation among TSH levels, thyroid autoimmunity and central nodule flow on US and color Doppler scans of thyroid cancer [13-15]. A current study proposed a risk score analysis

* Correspondence: fredfrm@fcm.unicamp.br

¹Endocrinology Division, Department of Internal Medicine, University of Campinas, São Paulo, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

based on patient's age (50 years), nodule size (2.5 cm) and cytopathological features (atypia) in patients who presented indeterminate or suspicious fine-needle aspiration (FNA) [16].

The accuracy of these clinical and laboratory aspects, US or scintigraphic features in distinguishing benign from malignant nodules is not well established [17,18]. This study aimed to verify predictive factors in clinical, laboratory, US and at scintigraphic tests, which suggest malignancy in thyroid nodules, and to develop an auxiliary diagnosis model in clinical applications for management of thyroid nodules.

Materials and methods

Population Study - Clinical Parameters

We retrospectively studied the data from 151 patients with 194 nodules who were submitted to total or partial thyroid surgery between 1998 and 2008 at a General Hospital of University of Campinas, Brazil. All patients preoperatively diagnosed with a thyroid nodule by US or clinical examination underwent ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC), and were assessed retrospectively for clinical, laboratory, US and scintigraphic variables. From the total sample 51 thyroid lesions and eight patients were excluded because they lacked enough information and criteria for statistical analysis. This study included 65% (93) benign vs. 35% (50) malignant lesions at final histology result and a follow up of patients for 33.9 ± 41.7 months. Surgery decision was made based on clinical (laboratory and US features), cytological and image criteria (compressive symptoms) for all cases. Indeterminate cytology was the most common surgical indication (Table 1).

Clinical variables included age and gender, and the demographic information took into account the patient's age (≥ 45 yrs.). Women were predominant in the two groups (benign vs. malignant nodules) (Table 2).

Laboratorial variables involved TSH and free thyroxin (FT4) levels as the baseline. TSH and FT4 were dosed using a chemiluminescence's analyzer, and a sandwich technique on Roche Elecsys immunoassay analyzer,

which ranged from 0.4 to 4.5 UI/ml, and had intra-assay variation: 13.8%; inter-assay variation: 17.5% for the TSH and 0.9 to 1.8 ng/ml; intra-assay variation: 6.8%; inter-assay variation: 7.8% for FT4. Thyroid autoimmunity was defined considering elevated levels of antithyroxinase antibody (TPO-Ab), determined by immunometric assays (reference value $< 35 \mu\text{UI/ml}$), intra-assay variation: 4.3%, inter-assay variation: 10.5% and antithyroglobulin antibody (Tg-Ab, reference value $< 49 \text{IU/ml}$); intra-assay variation: 2.3%; inter-assay variation: 8.1%.

We classified thyroid disorders in normal thyroid function (TSH and FT4 values within the reference ranges) as follows: autoimmune thyroid disease (AITD) (euthyroid with elevated TAb); overt hypothyroidism, elevated TSH with reduced free T4 levels); subclinical hypothyroidism (elevated TSH and normal FT4); thyrotoxicosis (low TSH and elevated FT4) and subclinical hyperthyroidism (low TSH and normal free T4 and T3).

Scintigraphic Features

The relevance of the cold nodule was evaluated using a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate (Tc) scan. Twenty minutes after intravenous injection of 10 mCi (370 MBq), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ images were obtained on a computerized scintillation camera equipped with a low-energy, high-resolution, parallel hole collimator, according to validated protocol used at our institution [19]. Nodules were reported as cold, warm or hot.

Sonographic Parameters and US-FNAC-

Real-time US was performed by a radiology team with experience in thyroid imaging at our institution. Internal components of the nodule were defined as solid, mixed, or cystic. US analyses for masses with mixed components were evaluated on the basis of internal solid components. The FNA was performed systematically in nodules ≥ 1 cm in diameter. US features defined size and suspicious parameters of malignancy [6,17] as following: hypoechogenicity, microcalcifications, border irregularity and central flow by Doppler study. The confirmed presence of one of these characteristics defined the nodule as positive at US findings (suspicious malignant nodule) being the FNA study indicated in nodule < 1 cm [6] diameter. If a nodule did not show suspicious features it was classified as probably benign (negative US findings). The nodule size and presence of other nodules within thyroid were also noted and classified as single/solitary vs. multinodular goiter. In multinodular goiter group the most suspicious nodule was included in the study. Longitudinal and transverse views of thyroid were obtained. The US-FNAC was performed in the nodules using a 22-gauge needle without local anesthesia. If the aspirate was hemorrhagic a 25-gauge needle was used. Aspiration was expressed on frosted-end glass

Table 1 Criteria for Surgical Treatment of Thyroid Nodule in a Single Center

Surgical Criteria	N	%
Clinical/Compressive symptoms	26	18.7%
Inconclusive FNAC	14	10.2%
Scintigraphy - Cold Nodule	06	4.3%
FNAC diagnosis	13	9.35%
FNAC suspect (indeterminate)	50	35.9%
FNAC suspect + US features	27	19.4%
US suspect features	03	2.15%

FNAC: fine-needle aspiration cytology; US: ultrasound.

Table 2 Clinical and Laboratory Variables of Patients under Thyroid Nodule Evaluation in a Single Center

Variables	Benign	Malignant	Total	P-value
Patients (n)	93	50	143	-
Age (months)	48.6 ± 11.9	44.6 ± 16.5	47.2 ± 13.7	0.23
Age ≥ 45 yrs. (%)	68.5%	31.5%	65%	0.24
Gender (Female) (%)	86%	51.3%	84.6%	0.52
TSH (mU/ml) [median]	1.37	1.82	1.47	0.11
FT4 (mU/ml) [median]	1.23	1.28	1.24	0.51
TAb positively (%)	23.6%	15.6%	21.2%	0.36
Auto-Immune Disease (%)	24.7%	14.7%	21.5%	0.24
Normal Thyroid function (n)	68	42	110	0.30
Hyperthyroidism (Graves) (n)	15	04	19	0.61
Hypothyroidism(n)	10	04	14	0.15

slides, air-dried, and stained using Papanicolaou's method [20]. For each sample, at least three slides were obtained for cytological analysis.

Cytological Features

Cytological analysis was based on the Bethesda classification system [21]. All slides from FNAC findings were re-analyzed by an expert cytopathologist of our Pathology Department (P.S.M) in order to confirm the results. After obtaining the previous pathology reports the cytologist reviewed them and reclassified the cases using the Bethesda system according to the microscopic features which were described on the existing pathology reports. This review of slides was blind to outcomes. The FNAC result was reclassified into six categories: unsatisfactory (I), benign (II), follicular lesion of undetermined significance (III), follicular neoplasm (IV), suspicious of malignancy (V) and malignancy (VI) (Table 3). Benign cytologic findings included colloid nodules, adenomatous hyperplasia, lymphocytic thyroiditis and toxic diffuse goiter. The indeterminate category (III and IV) included: follicular lesion, Hurtle Cell tumor, and an atypical presentation so that malignancy could not be excluded (Figure 1). Follicular neoplasm showed follicle

formation, high cellularity, microfollicles, scant colloid, and no nuclear features of papillary thyroid cancer (PTC). The FNAC findings were considered suspicious for PTC when papillary structures were found, and also had nuclear enlargement, intranuclear inclusions or nuclear grooves. The unsatisfactory sample was define as the absence of at least six follicular cell groups, each one containing 10-15 cells derived from at least two aspirates of a nodule according to the American Thyroid Association (ATA) guidelines. We did not include the unsatisfactory samples in calculations. The findings of malignancy were confirmed by means of surgery.

Statistical Analysis

This study was approved by our institutional review board. For the univariate analysis, data was analyzed using chi-square test, or Fisher's exact test to categorical variables, and the non-parametric test (Mann-Whitney) to quantitative variables of the two groups ($P < 0.05$). For the multivariate analysis, a logistic regression model was applied to data, using the predictors of malignancy that was statistically significant in the univariate analysis. To analyze the relationship between age and thyroid nodule malignancy, we created a receiver operating characteristic (ROC) loop to identify cutoff points to enable identification of specificity and sensitivity of age related to thyroid cancer (Figure 2). Finally, we created a diagnostic predictor model based on data from the multivariate analysis and tested it for accuracy in prediction of thyroid malignancy. Statistical analyses were performed using the SPSS version 13.0.

Results

Malignancy in thyroid nodules was associated to age and suspicious sonographic features. There were no differences in gender (AOR 1.35, 95% CI 0.53-3.42, $P = 0.52$), serum TSH levels ($P = 0.11$), FT4 levels, thyroid auto-antibodies (TAb), thyroid auto-immune disease and thyroid dysfunction (hypo and hyperthyroidism) between the

Table 3 FNAC Result and Histology Correlation of Thyroid Nodules - Accuracy of FNAC in the Preoperative

FNAC Bethesda Category*	Final Histology		Total
	Benign	Malign	
II	24 (80%)	6 (20%)	30 (21.7%)
III	45 (93.8%)	3 (6.2%)	48 (34.8%)
IV	16 (47.1%)	18 (52.9%)	34 (24.6%)
V	05 (31.2%)	11 (68.8%)	16 (11.6%)
VI	-	10 (100%)	10 (7.3%)
Total	90	48	138 (100%)

The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of FNAC were 82.8%, 97.7%, 80%, 80.7%, respectively.

*FNAC: fine-needle aspiration cytology; II: benign; III: follicular lesion of undeterminate significance; IV: follicular neoplasm; V: suspicious of malignance; VI: malignant.

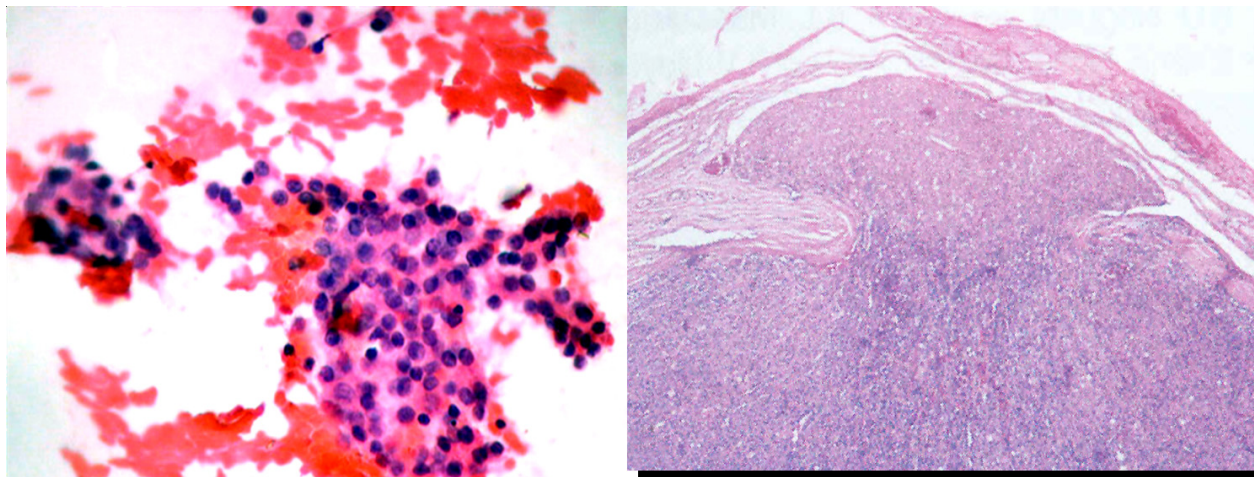
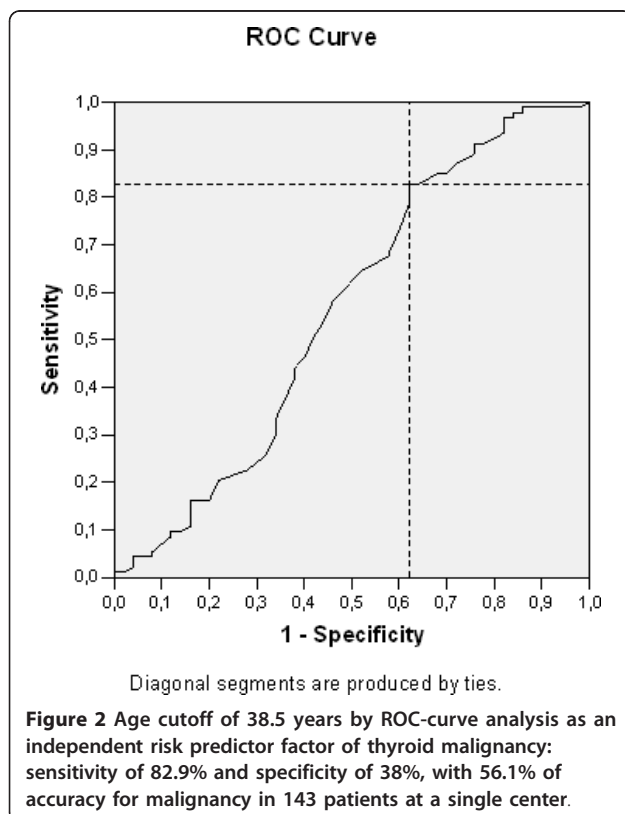


Figure 1 a) A Category IV of Bethesda System (follicle formation, high cellularity, microfollicles, scant colloid, and no nuclear features of papillary thyroid cancer - Papanicolaou's stain); b) Histology result confirmed minimal invasive follicular carcinoma.

two groups (Table 2). Patient's age was an independent clinical significant predictor of malignancy (AOR 2.95, 95% CI 1.34-6.46, $P = 0.007$) and an age cutoff of 38.5 years was applied to the ROC curve analysis (Figure 2). The multiple logistic regression to analyze gender, age, solitary nodularity, and TSH concentration confirmed a significant increased adjusted odds ratios (AOR) for

malignancy in patients of > 39 years. The solitary nodules were not at increased risk (AOR 1.10, 95% CI 0.83-1.46, $P = 0.48$) in our study. Results of scintigraphyc showed the presence of cold nodules in 62.5% of malignant nodules (Figure 3) vs. cold nodules in 76.9% of benign ($P = 0.33$). The warm or hot nodules were not considered a predictive for malignancy on thyroid nodule investigation ($P = 0.25$).



The sonographic assessment showed a larger mean size in benign nodules (2.23 ± 1.82 vs. 2.87 ± 1.65 cm; $P = 0.003$) and a positive US in the malignant group, including: microcalcifications, central vascularity, border irregularity, and hypoechogenicity (Table 4). The nodule ≥ 2 cm in diameter was also a significant predictor of malignancy. After multivariate analysis, detection of simultaneously presence of age > 39 yrs., border irregularity, microcalcifications and nodule ≥ 2 cm in diameter by US study, a high accuracy to identify malignant thyroid nodules was shown (Table 5). The border irregularity and microcalcifications constituted the strongest predictors of malignancy after multivariate analysis. The hypoechogenicity and central flow were significant in the univariate analysis only.

Discussion

The predictor model shows a high accuracy ($> 80\%$) for malignant thyroid nodule when it includes age (≥ 38.5 years.), border irregularity, microcalcifications, and nodule size (≥ 2 cm) using high-resolution ultrasound. In our study, scintigraphyc study was not useful to differentiate the two groups. The number of nodules (solitary vs. multiple) did not predict malignancy. No other clinical or laboratory parameters were significant in this study, including auto-immune disease and TSH

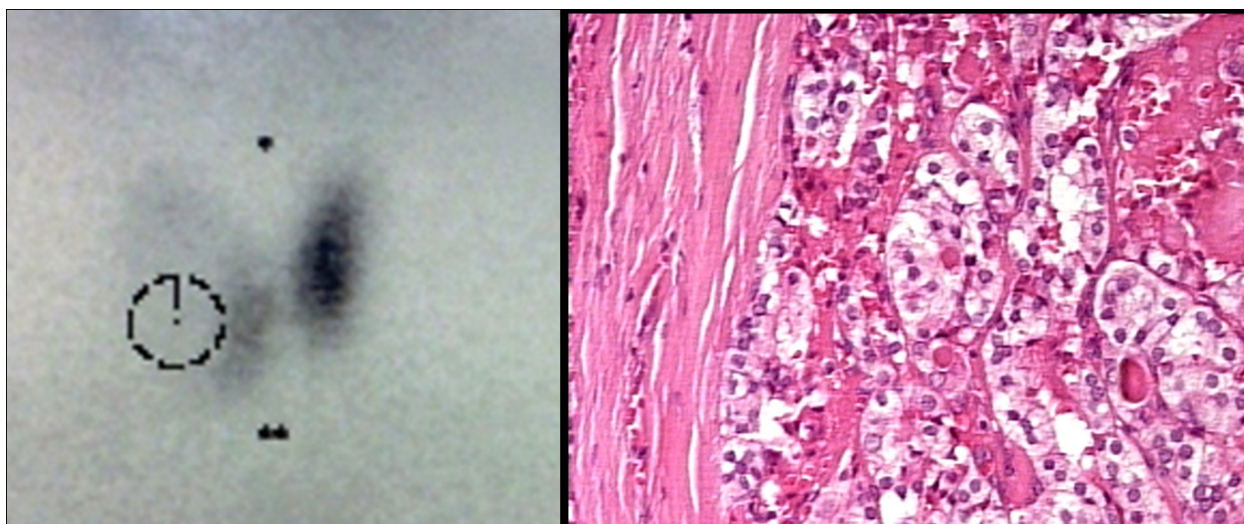


Figure 3 a) Scintigraphic scan showing cold nodule in euthyroid female patient of 34 years old; b) Histology result confirmed benign follicular nodule (an adequately cellular specimen comprised of varying proportions of colloid and benign follicular cells arranged as macrofollicles and macrofollicle fragments).

level. Therefore, a risk stratification scheme would theoretically help both the patient and the surgeon to make a better decision upon the extent of recommended surgery.

Age in thyroid nodule patients was identified as an independent predictor for malignancy with an age cut off of ≥ 38.5 . Baier et al (2009) reviewed reports of 944 thyroid nodules of four sonographic features and found statistical significance in malignant nodules in young patients (≤ 45 years) and solid nodule morphology [22]. Several studies have tried to predict malignancy in thyroid nodules with indeterminate or suspicious FNA findings according to the M.D. Anderson Cancer Center

series [23]. The ROC-curve of our data shows a different age cutoff to predict malignancy during thyroid nodule evaluation, providing good accuracy and high sensitivity rate. In fact, the application of the International Union against Cancer (AJCC/UICC) classification system based on pTNM parameters and in age is recommended for tumors of all types, including thyroid cancer [6], because it provides a useful shorthand method to describe the extent of the tumor. Age is one of the criteria, with cut-off of over 45 years that is in disagreement with the findings showed in our data, which agree with the Banks and Baier et al study [16,20].

The importance of TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodule evaluation, have been discussed in recent studies showing that an elevated serum TSH concentration might be associated to increased risk of different thyroid cancers in patients with nodular goiter [11,12,15]. Higher TSH values, even within normal ranges, have been associated with a greater risk of thyroid malignancy in some studies [11-15]. Boelaert et al (2006) studied 1.500 consecutive patients without overt thyroid dysfunction and found a significant increase in adjusted odds ratios (AORs) for the diagnosis of malignancy in subjects with serum TSH 1.0-1.7 mU/liter compared to TSH less than 0.4 mU/liter (AOR 2.72), with further increases being evident in those with TSH 1.8-5.5 mU/liter (AOR 3.88). Males, younger patients, and those with clinically solitary nodules were also at increased risk [12]. We did not observed correlation of gender or solitary nodule in our data. The TSH concentration was not significant after multivariate analysis in our study in accordance with some authors [15] and in

Table 4 Ultrasound Parameters of Malignancy of the 143 Patients that underwent Thyroid Nodule Evaluation in a Single Center

Variables	Benign		Malign		P-value
	N	%	N	%	
Nodules (n)	93		50		
Nodule (number)/patient	1.58 ± 1.15		1.73 ± 1.31		0.51
Nodule size (cm)	2.87 ± 1.65		2.23 ± 1.82		0.003
Nodule size (range) [cm]	0.3 - 9.3		0.3 - 9.0		
Microcalcifications	12	14.1%	20	45.5%	< 0.001
Macrocalcifications	15	17.6%	04	9.09%	0.06
Border Irregularity	15	17.8%	34	75.5%	< 0.001
Hypoechoogenicity	36	42.3%	32	71.1%	0.003
Hyperechoogenicity	31	36.4%	06	13.3%	0.001
Size ≥ 2 cm	64	73.5%	23	46.0%	0.001
Internal Flow	13	21.6%	17	56.6%	< 0.001
Absent Flow	27	45.0%	06	20.0%	< 0.001

Table 5 Independent risk factors of thyroid malignancy from a single center: Predictor Model Accuracy of 81.7%**

Variables	Adjust Odds Ratio	95% Confidence Interval	P-value
Age at Diagnosis (≥ 39 years)	7.26	1.79 - 29.3	0.005
Microcalcifications*	10.28	1.62 - 64.8	0.013
Border Irregularity*	18.82	5.18 - 68.3	< 0.001
Size ≥ 2 cm*	6.20	1.74 - 22.1	0.005

*Ultrasound parameters.

**Multiple logistic regression analysis considering age, nodule size and ultrasound features at presentation.

disagreement with other ones [11,12], remaining in this way unclear to date and needing further investigation.

In our data correlation with thyroid auto-immunity and malignancy was not found. In the majority of the previous retrospective studies, there is a support for the correlation between thyroid malignancy and Hashimoto's thyroiditis (HT) [24-30]. A current review of the American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and thyroid cancer stated that rate of malignancy in nodules in thyroid glands involved with HT could be possibly higher [6,31]. In a recent study by Anil et al (2010), a malignancy rate of 1.0% in HT group (2 out of 191 nodules) vs. 2.7% in the control group (19/713) was demonstrated, although no statistical significance was found even at higher TSH levels [31] that is similar to our results.

Thyroid ultrasound is used to evaluate index of nodule size, location, characteristics, number and presence of additional thyroid nodules and to detect suspicious appearance of lymph nodes [17]. Nodule size has been pointed out not to be a predictive of malignancy [6,11,12,18]. Patients with multiple thyroid nodules have the same risk for malignancy as those with solitary nodules. It is recommended that all patients with nodular thyroid glands should be submitted to US evaluation [6,18]. Our data showed correlations of thyroid malignancy with nodules which presented microcalcifications, border irregularity, size ≥ 2 cm, central flow by Doppler and hypoechogenicity after US study. After a multiple logistic regression border irregularity and microcalcifications were the strongest predictors of malignancy in thyroid nodule, followed by the nodule over 2 cm in diameter.

Gonzalez-Gonzales (2010) evaluated the efficiency of diagnostic of sonographic findings and compared to those of FNA biopsy of thyroid nodules to study US characteristics of 341 thyroid nodules. The multivariate logistic regression revealed that the only variable, which kept a significant association with malignancy, was the presence of microcalcifications [18]. These data confirm the study by Li QS (2010) who retrospectively reviewed 115 nodules (104 patients) with PTC. They also analyzed thyroid nodules and cervical lymph nodes size, border, calcification, echotexture, hemodynamic on US.

The microcalcifications showed an increased in suspicion of malignancy of thyroid nodule [32]. A hypoechoic thyroid nodule with increased internal vascularity, ill-defined border and microcalcifications, PTC was strongly suggested, which is similar to our data.

The color Doppler analysis was not correlated to thyroid malignancy in our study, which agrees with currently data in the literature. Moon et al (2010) evaluated 1083 thyroid nodules, 814 benign and 269 malignant. The central flow was frequently seen in benign nodules and the absence of vascularity was more frequent in malignant nodules. Vascularity itself or a combination of vascularity and gray-scale US features was not as useful as the use of suspicious gray-scale US features alone for predicting thyroid malignancy [13], similar to the data of Cantisani et al (2010) of 1.090 assessed patients [14]. In their study, they concluded that pattern III cannot be used to predict malignancy with confidence, and FNA still is mandatory to remove the nature of the nodule. Choi et al (2009) followed up 165 patients with indeterminate cytology diagnosed as follicular neoplasm and no difference in malignancy incidence on gender; age (≥ 45 years), nodule size and US features were found. Only central color Doppler flow was predictive for malignancy in follicular neoplasm [33]. However, Anil et al (2010) showed that US features of nodule echogenicity, structure, margin, and Doppler flow were similar in patients with Hashimoto's thyroiditis and in control group [31].

Banks et al (2008) proposed a risk score analysis based on patient age (50 yrs), nodule size (2.5 cm) and cytopathological features (atypia) for patients with indeterminate or suspicious FNAC [16]. They observed a nonlinear relationship between age and risk of malignancy, and patients at both age extremes were more likely to have malignant thyroid nodules.

A predictor model was created using variable of age (> 39 years), border irregularity, microcalcifications and nodule diameter (>2 cm) to identify thyroid malignancy with good accuracy ($>80\%$). It is important to highlight that to understand the combination of age and US parameters in malignancy prediction is essential for clinicians to make decisions, and to guide surgical definition in many cases. The TSH level, the presence of auto-immune

disease or scintigraphic study was not useful to make differentiation in the two groups. Male gender, solitary nodule or Hashimoto's thyroiditis were also not considered predictors of malignancy in our study.

Risk prediction, based on clinical and US parameters, should be used as an adjunct the findings of FNA aiming to identify patients who require further investigation and/or surgical intervention. Prospective studies are required to define the role of this risk prediction to improve clinical management in a larger patient population.

Acknowledgements

This study was supported by grants from FAPESP (reference: 2008/10183-7), research foundation from São Paulo State, SP, Brazil.

Author details

¹Endocrinology Division, Department of Internal Medicine, University of Campinas, São Paulo, Brazil. ²Department of Pathology, Medical Science School, University of Campinas, São Paulo, Brazil.

Authors' contributions

FFRM carried out the cytopathological review, ultrasound and data based collected, participated in its design and statistical analysis. PSM participated in the cytopathology analysis and study design. BPS and ATP carried out the initial data based collected. EJP participated in the design of the study and performed the statistical analysis. JV and DWZW conceived of the study, and participated in its design and coordination. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 28 December 2010 Accepted: 22 March 2011

Published: 22 March 2011

References

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, **7**:481-493.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1968, **69**:537-540.
3. Tan GH, Gharib H: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997, **126**:226-231.
4. Hegedus L: Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, **351**:1764-1771.
5. Mandel SJ: A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004, **292**:2632-2642.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009, **19**:1167-1214.
7. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al: Molecular Testing for Mutations in Improving the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**:2092-2098.
8. Cerutti JM: Nodule diagnosed as follicular patterned lesion: are biomarkers the promise? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007, **51**:832-42.
9. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN: Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003, **24**:102-132.
10. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S: 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001, **358**:1965-1966.
11. Rago T, Fiore E, Scutari M, et al: Male sex, single nodularity and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2010, **162**:763-70.
12. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al: Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**:4295-4301.
13. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK: Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010, **255**:260-9.
14. Cantisani V, Catania A, De Antoni E, et al: Is pattern III as evidenced by US Color-Doppler useful in predicting thyroid nodule malignancy? Large-scale retrospective analysis. *Clin Ter* 2010, **161**:49-52.
15. Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M: Thyrotropin Serum Concentrations in Patients with Papillary Thyroid Microcancers. *Thyroid* 2010, **4**:389-392.
16. Banks ND, Kowalski J, Tsai H, et al: A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid* 2008, **18**:933-41.
17. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS: Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009, **53**:177-87.
18. González-González A, Mate Valdezate A, Parra Arroyo A, et al: Diagnostic efficiency of sonographic findings of thyroid nodules in the detection of malignancy. *Endocrinol Nutr* 2010, **57**:240-44.
19. Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Etchebehere ECSC, Tambascia MA, Silva CAM, Camargo EE: Thyroid uptake and scintigraphy using 99 mTc pertechnetate: standardization in normal individuals. *Sao Paulo Med J* 2002, **120**:45-48.
20. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV: Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid* 2001, **11**:581-589.
21. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC: The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009, **19**:1215-23.
22. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, et al: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009, **193**:1175-9.
23. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB: Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994, **116**:1054-1060.
24. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955, **70**:291-297.
25. Hirabayashi RN, Lindsay S: The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1965, **121**:243-252.
26. Crile GJ: Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1978, **147**:350-352.
27. Ott RA, McCall AR, McHenry C, et al: The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg* 1987, **53**:442-445.
28. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR: Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995, **76**:2312-2318.
29. Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E: The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985, **98**:1202-1206.
30. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, et al: Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid* 2008, **18**:729-734.
31. Anil C, Goksel S, Gursoy A: Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study. *Thyroid* 2010, **20**:1-6.
32. Li QS, Chen SH, Xiong HH, Xu XH, Li ZZ, Guo GQ: Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clin Imaging* 2010, **34**:121-6.
33. Choi YJ, Yun JS, Kim DH: Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocr J* 2009.

doi:10.1186/1758-3284-3-17

Cite this article as: Maia et al: Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head & Neck Oncology* 2011 **3**:17.