


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Laura Berton Eidt



**Eficácia de sistemas de
classificação ultrassonográfica na
avaliação da doença nodular de
tireoide**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2022**

Laura Berton Eidt

Eficácia de sistemas de classificação ultrassonográfica na avaliação da doença nodular de tireoide

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação
em Patologia da Universidade
Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de
Mestre

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vanessa Suñé Mattevi
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Lenara Golbert

**Porto Alegre
2022**

Catálogo na Publicação

Berton Eidt , Laura

Eficácia de sistemas de classificação
ultrassonográfica na avaliação da doença nodular de
tireoide / Laura Berton Eidt . -- 2022.

74 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2022.

Orientador(a): Vanessa Suffé Mattevi ;
coorientador(a): Lenara Golbert .

1. Nódulo da glândula tireoide. 2. Neoplasias da
glândula tireoide. 3. Ultrassonografia. 4. Biópsia por
punção. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

À Dr^a Lenara Golbert, a quem considero mestre, professora e amiga, e cuja trajetória profissional e pessoal admiro muito, agradeço pela paciência, dedicação e acompanhamento de todas as etapas deste trabalho; sua motivação e energia incansável foram fundamentais para que eu seguisse em frente;

À Dr^a Vanessa Mattevi, que tive a sorte de conhecer na pós-graduação, agradeço igualmente pela paciência e disponibilidade para orientação do trabalho. Seu dom de transmitir conhecimentos e, acima de tudo, humildade para estar sempre aprendendo e evoluindo são fontes de inspiração para mim;

À Dr^a Erika L Souza Meyer, professora que também estimo e admiro muito, agradeço por ter contribuído com sua expertise para ideias e refinamento do trabalho;

Ao Dr Rogerio Izquierdo, agradeço imensamente pela parceria e abertura em aceitar realizar este projeto conosco. Sua contribuição foi de valor inestimável e abrilhantou muito nosso trabalho;

Aos alunos de iniciação científica Caren Nunes de Oliveira, Lilian Solera e Yago Borges Biz De Lagos, pela ajuda na coleta de dados;

À Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA) e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), instituições que permitiram a realização do projeto, e aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa;

E por fim, agradeço aos meus amigos, à minha família e principalmente ao meu companheiro, Antônio, rede de apoio que me permitiu chegar até aqui.

Resumo da Dissertação

Introdução: Dados prospectivos sobre a eficácia e segurança dos sistemas de classificação ultrassonográfica (US) na seleção de nódulos para investigação diagnóstica com punção aspirativa por agulha fina guiada por US (PAAF-US) ainda são escassos. **Objetivos:** Comparar a acurácia dos sistemas de classificação ultrassonográfica ACR-TIRADS e EU-TIRADS em nódulos de tireoide. **Materiais e métodos:** Pacientes com nódulo(s) de tireoide submetidos à US e PAAF-US em centro terciário foram prospectivamente avaliados. Dados clínicos, ultrassonográficos, citológicos e anatomopatológicos foram coletados. O padrão de referência utilizado para este estudo foi a citologia obtida da PAAF-US e o diagnóstico histopatológico, quando disponível. **Resultados:** Foram avaliados 186 nódulos de tireoide em 166 pacientes, dos quais se obteve 168 nódulos de 149 pacientes com resultados benignos ou malignos, conforme citologia e/ou histopatologia. O tamanho nodular mediano foi de 2,6cm e a maioria dos pacientes (71,8%) tinha 2 ou mais nódulos. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e falsos negativos (FN) foram de 100,0%, 28,7%, 100,0% e 0,0%, respectivamente, para ACR-TIRADS; e 90,9%, 19,1%, 96,8% e 9,1% (n=1), para EU-TIRADS. O ACR-TIRADS indicou menos PAAF-US desnecessárias do que o EU-TIRADS (71,3% vs. 80,9%, p=0,017), com mais PAAF-US evitadas (26,7% vs. 17,8%). Quando utilizado ponto de corte de 2,5cm para PAAF-US no EU-TIRADS 3, houve uma melhora na especificidade (30,6%) e no número de PAAF-US possivelmente evitadas (28,6%). A melhor acurácia dos dois sistemas foi demonstrada com a indicação de PAAF-US apenas em nódulos altamente suspeitos e/ou na presença de

linfadenopatia, evitando-se 85,7% e 89,3% das PAAF-US para ACR e EU-TIRADS, respectivamente, sem aumento de FN. **Conclusão:** Os dois sistemas apresentaram alta sensibilidade, mas baixa especificidade na seleção de nódulos para PAAF-US. O uso do tamanho nodular para indicação de PAAF-US é questionável, sendo sugerido o critério de alta suspeição e/ou presença de linfadenopatia.

Palavras-chave: Nódulo da glândula tireoide; Neoplasias da glândula tireoide; Ultrassonografia; Biópsia por punção.

Abstract

Introduction: Prospective data on the accuracy of ultrasound (US) classification systems are still scarce. **Aim of study:** To compare the accuracy of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS ultrasonographic classification systems in thyroid nodules. **Materials and methods:** Consecutive adult patients with one or more thyroid nodule(s) who underwent fine-needle aspiration (FNA) under ultrasonographic guidance (FNA-US) in a tertiary, university-based hospital, were prospectively evaluated. The reference standard used for this study was FNA-US cytology and histopathological diagnosis, when available. **Results:** A total of 186 thyroid nodules in 166 patients were evaluated, resulting in 168 nodules from 149 patients with benign or malignant results, according to the reference standard used in this study (cytology and/or histopathology). The median nodular size was 2.6cm and most of the patients (71.8%) had 2 or more nodules. Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and false negatives (FN) were 100.0%, 28.7%, 100.0% and 0.0%, respectively, for ACR-TIRADS; and 90.9%, 19.1%, 96.8% and 9.1% (n=1), for EU-TIRADS. The number of unnecessary FNA-US indicated by ACR-TIRADS was lower than EU-TIRADS (71.3% vs. 80.9%, $p=0.017$), and the number of possibly avoided FNA-US was 26.7% for ACR-TIRADS and 17.8% for EU-TIRADS. Using a different threshold to indicate FNA-US in EU-TIRADS 3 (2.5 instead of 2.0cm), there was an improvement in specificity (30.6%) and avoided FNA-US (28.6%). The best performance of both systems was demonstrated when, hypothetically, FNA-US would be indicated only in highly suspicious nodules and/or in the presence of lymphadenopathy, with 85.7% and 89.3% of possibly avoided FNA-US for ACR and EU-TIRADS,

respectively, without increasing FN. **Conclusion:** Both systems presented high sensitivity, but low specificity in the selection of nodules to FNA-US. The use of nodular size for indication of FNA-US is questionable, being suggested the criteria of highly suspicious nodules and/or the presence of lymphadenopathy.

Keywords: Thyroid nodule; Thyroid cancer; Fine needle biopsy; Ultrasonography.

Lista de abreviaturas

ACR-TIRADS: *American College of Radiology TIRADS*

Anti-TPO: Anti-Tireoperoxidase

ATA: *American Thyroid Association*

CPT: Carcinoma Papilar de Tireoide

DNT: Doença Nodular de Tireoide

EU-TIRADS: *European TIRADS*

FN: Falsos Negativos

IMC: Índice de Massa Corporal

LR: *Likelihood Ratio*

LR+: *Likelihood Ratio* Positivo

LR-: *Likelihood Ratio* Negativo

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina

PAAF-US: Punção Aspirativa por Agulha Fina guiada por Ultrassonografia

RM: Risco de Malignidade

TIRADS: *Thyroid Imaging Reporting and Data Systems*

TSH: Hormônio Tireo-estimulante

US: Ultrassonografia

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

Lista de Figuras

Figura 1: Visão ultrassonográfica da tireoide e sua relação com estruturas vizinhas.....	14
Figura 2: Imagens ultrassonográficas de nódulos benignos e malignos.....	15
Figura 3: Classificação ACR-TIRADS e suas especificações.....	18
Figura 4: Classificação EU-TIRADS e suas especificações.....	22

Lista de Tabelas

Tabela 1: Descrição do ACR-TIRADS e EU-TIRADS, incluindo risco de malignidade (RM) estimado e ponto de corte para PAAF-US sugerido por cada classificação.....	19
Tabela 2: Categorias de diagnóstico citológico conforme critérios de Bethesda, 2017	27

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1. Doença Nodular de Tireoide.....	12
1.2. Ultrassonografia de tireoide e escores de avaliação ultrassonográfica...13	
1.2.1. ACR-TIRADS.....	16
1.2.2. EU-TIRADS.....	19
1.2.3. Estudos avaliando eficácia e comparando os sistemas de classificação ultrassonográfica.....	22
1.3. Citologia.....	25
1.4. Fatores clínicos associados ao risco de malignidade do nódulo de tireoide.....	28
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
3. OBJETIVOS.....	35
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	36
5. CONCLUSÕES.....	61
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
7. ANEXOS.....	66
7.1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	66
7.2. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA.....	69

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Doença Nodular de Tireoide

A doença nodular de tireoide (DNT) é uma patologia frequente cuja prevalência detectada vem aumentando nos últimos anos, principalmente em virtude da maior utilização da ultrassonografia (US) de região cervical em avaliações de rotina nas várias especialidades médicas. Estima-se uma prevalência de nódulos de tireoide variando de 20 a 67%, com as frequências mais elevadas em mulheres e idosos^{1,2}. Destes nódulos, apenas uma minoria de aproximadamente 5 a 15% são malignos³, sendo um desafio da prática clínica realizar essa distinção com segurança. Dentre os fatores que podem auxiliar na diferenciação entre nódulos benignos e malignos, o exame ultrassonográfico é justamente o principal aliado, tornando-se ferramenta essencial para uma melhor tomada de decisão médica.

Apesar de muitos exames ultrassonográficos serem solicitados indevidamente como parte de uma avaliação usual, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia⁴ e a *American Thyroid Association (ATA)*⁵ não recomendam a US de tireoide de rotina para toda a população. Esta deve ser realizada em algumas situações, sendo a principal indicação quando houver alteração do exame clínico do paciente pela identificação de um ou mais nódulos através da palpação de tireoide. Fatores de risco para malignidade também são considerados importantes para indicação da US de tireoide, como história de irradiação na infância e adolescência (principalmente de cabeça e pescoço), história familiar de câncer de tireoide ou síndromes hereditárias que incluam câncer de tireoide

(neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e polipose adenomatosa familiar, por exemplo)³.

Uma vez realizada a US com avaliação detalhada do(s) nódulo(s), se dará a decisão sobre continuar ou não a investigação com a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por US (PAAF-US). A partir deste exame, é feita a coleta de material que pode fornecer o diagnóstico citológico do nódulo, sendo então optado pelo tratamento cirúrgico ou acompanhamento clínico do mesmo. No entanto, a realização indiscriminada de PAAF-US pode gerar procedimentos cirúrgicos desnecessários, estresse psicológico para o paciente e sobrecarga do sistema de saúde. O Papel da US, portanto, está em caracterizar aqueles nódulos que realmente se beneficiariam do procedimento.

1.2. Ultrassonografia de tireoide e escores de avaliação ultrassonográfica

A tireoide é localizada superficialmente no pescoço, com seu bordo posterior (mais profundo) situado a menos de 4 cm de distância da pele. Por esse motivo, o exame ultrassonográfico de alta resolução em escala de cinza, acompanhado ou não de Doppler em cores, é capaz de demonstrar imagens tireoidianas de excelente definição³. Na avaliação do paciente com nódulo(s) de tireoide, a US será utilizada para documentar o número de nódulos, seu tamanho e suas características, além de ser igualmente útil na avaliação regional dos compartimentos linfonodais para detecção de linfonodopatias^{2,6}.

Na Figura 1 podemos visualizar a relação da tireoide com estruturas vizinhas da região cervical e a incidência da imagem formada à US no plano transversal.

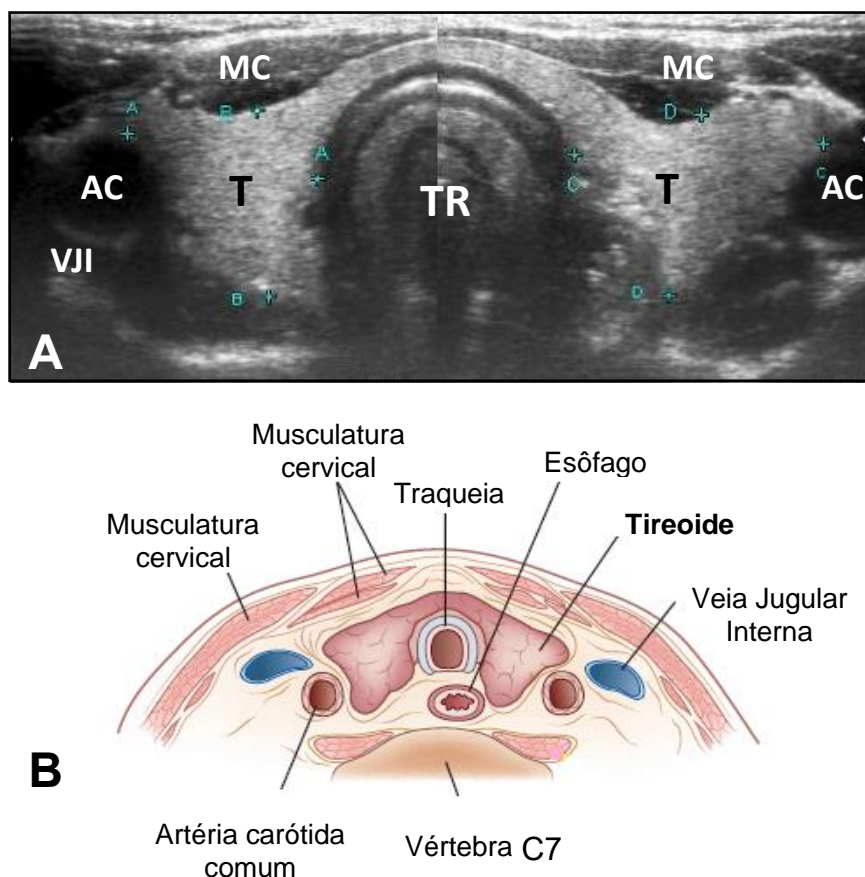


Figura 1. (A) Incidência transversal de tireoide normal à US, com mapa anatômico correspondente (B). AC: artéria carótida; M: musculatura cervical; T: tireoide; TR: traqueia; VJI: veia jugular interna (na imagem, colabada). Fonte: imagem original do próprio autor, adaptada de Williams, 13th⁶.

Algumas características ultrassonográficas são mais associadas ao câncer de tireoide do que outras, como por exemplo : composição sólida, hipoecogenicidade do nódulo (quando o nódulo é mais escuro que o tecido tireoidiano adjacente), margens infiltrativas e presença de microcalcificações^{3,7-9}. Do contrário, nódulos parcial ou totalmente císticos têm uma chance mais baixa de malignidade⁷. Na Figura 2, estão demonstrados nódulos com aspecto pouco suspeito e diagnóstico de benignidade, além de nódulos com

características ultrassonográficas suspeitas e diagnóstico confirmado de câncer de tireoide.

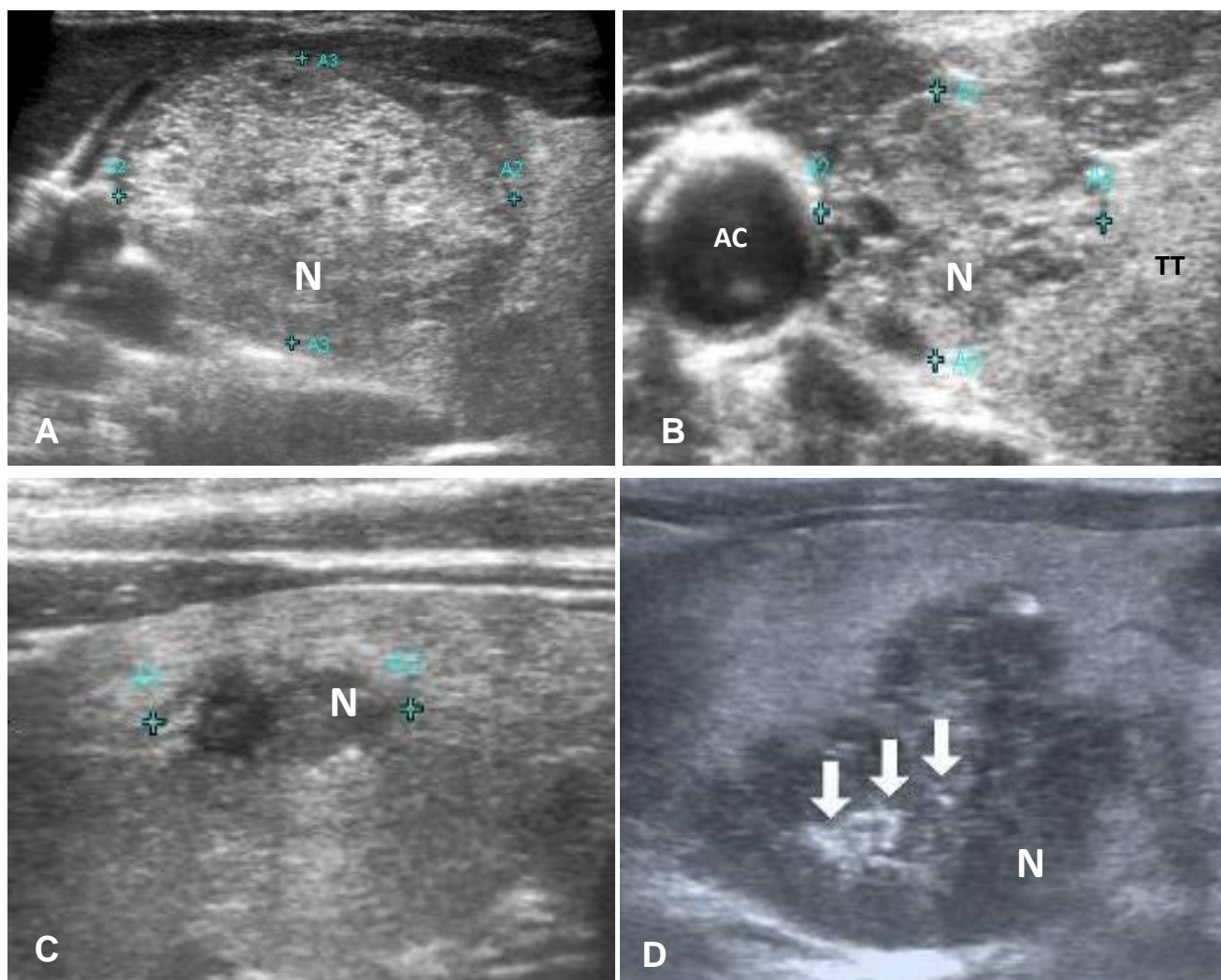


Figura 2. (A) Nódulo em LD 2,9x2,9x2,0cm; (B) Nódulo em LD 2,3x1,3x0,9cm; (A) e (B) ambos os nódulos com padrão sólido-cístico, contornos regulares, mais largo que alto, classificados como baixa suspeita de malignidade e citologia benigna. (C) Nódulo em LD 1,2x0,7x0,6cm; (D) Nódulo em LD 2,9x2,0x2,1cm; (C) e (D) ambos os nódulos com padrão sólido, hipoecogênico, contornos irregulares, mais alto que largo, com microcalcificações agrupadas (demonstradas pelas setas), classificados como alta suspeita de malignidade, citologia e histologia malignas. AC: artéria carótida; LD: lobo direito; N: nódulo; TT: tecido tireoidiano. Fonte : imagens originais do próprio autor.

A estimativa do risco de malignidade não é determinada por um único dado ultrassonográfico, devendo ser avaliada por uma combinação de diversos

achados visualizados ao exame de imagem. Em 2009¹⁰, foi elaborado o primeiro sistema de classificação radiológica denominado “*Thyroid Imaging Reporting and Data Systems*” (TIRADS), baseado no já existente “*Breast Imaging Reporting and Data System*” (BIRADS). Estes sistemas foram desenvolvidos para estabelecer um padrão na descrição dos nódulos de tireoide, delineando as características associadas ao câncer e estabelecendo determinadas categorias de risco, na tentativa de discriminar os nódulos que devem prosseguir na investigação diagnóstica com PAAF guiada por US¹¹.

O aperfeiçoamento dos sistemas de classificação ultrassonográfica tem, portanto, o objetivo de indicar menos punções, sem perder o pequeno percentual existente de nódulos verdadeiramente malignos. Além disso, os sistemas visam descrever de maneira mais uniforme os achados ecográficos, orientar radiologistas e clínicos na realização e descrição do exame e diminuir a variabilidade inter e intraexaminador.

Criados com o objetivo de facilitar a prática clínica, eles não devem, no entanto, ser tomados como diretrizes absolutas; a decisão de fazer ou não a PAAF-US deve levar em conta também o julgamento clínico do médico, com base nas características e preferências do seu paciente. A seguir, veremos em maiores detalhes dois dos principais sistemas TIRADS, que serão utilizados na metodologia do trabalho.

1.2.1. ACR TIRADS

Elaborado e publicado pelo colégio americano de radiologia (ACR) em 2017¹², este sistema tem o intuito de ser facilmente aplicado e interpretado, além de ser capaz de classificar a totalidade dos nódulos dentro de uma categoria de

risco. O ACR-TIRADS (Figura 3) determina uma pontuação conforme a análise de algumas características radiológicas do nódulo, sendo elas : composição, ecogenicidade, forma, borda e focos ecogênicos. Quanto mais associada ao risco de malignidade, maior a pontuação de determinada característica. Ao final, os pontos somados vão resultar em uma classificação de risco, que vai do benigno (ACR-TIRADS 1) à alta suspeita de câncer (ACR-TIRADS 5) (Figura 3). A partir desta classificação de risco, é gerada uma recomendação de PAAF-US ou acompanhamento do nódulo, considerando o seu tamanho. Quanto mais elevada a suspeita de câncer, menor o ponto de corte (tamanho) para indicação de PAAF. Na Tabela 1, podemos verificar as diferentes classificações e pontos de corte para PAAF-US recomendadas pelo ACR-TIRADS. Interessante notar que, para um nódulo com baixa suspeita de câncer, a PAAF-US neste sistema é indicada a partir de 2,5cm. Este limite foi embasado em estudo¹³ que demonstrou aumento de metástases à distância quando o câncer de tireoide possuía 2,5cm ou mais, além de incremento na mortalidade associada ao câncer em 10 anos com nódulos de 3,0cm ou mais.

Quando publicado, adicionalmente, o ACR-TIRADS forneceu estimativas da prevalência de câncer dentro de cada categoria de risco da classificação (Tabela 1); para nódulos altamente suspeitos, por exemplo, a estimativa da prevalência de câncer foi de 20% ou mais. Estas estimativas iniciais foram averiguadas em muitos estudos subsequentes. Em estudo retrospectivo¹⁴ realizado em pacientes submetidos à tireoidectomia, com taxa de malignidade total da amostra de 27,2%, encontrou-se uma prevalência de câncer de 10,2% no grupo ACR-TIRADS 2 e 3, 40% no grupo ACR-TIRADS 4 e 90,6% dentro dos nódulos ACR-TIRADS 5. Em outro trabalho igualmente retrospectivo¹⁵, a

prevalência de câncer nas categorias ACR-TIRADS 2 a 5 foi de 2,3% (2 de 426 nódulos), 7,5% (24 de 319 nódulos), 40,1% (368 de 917 nódulos) e 81,4% (603 de 741 nódulos), respectivamente. Por se tratarem de séries cirúrgicas e retrospectivas, a prevalência de câncer foi maior em todas as categorias.

Quando aplicada na prática, a classificação ACR-TIRADS tem demonstrado boa sensibilidade e capacidade para distinguir nódulos benignos que não necessitam de PAAF-US. Mais dados a este respeito serão relatados em seção subsequente do presente texto.

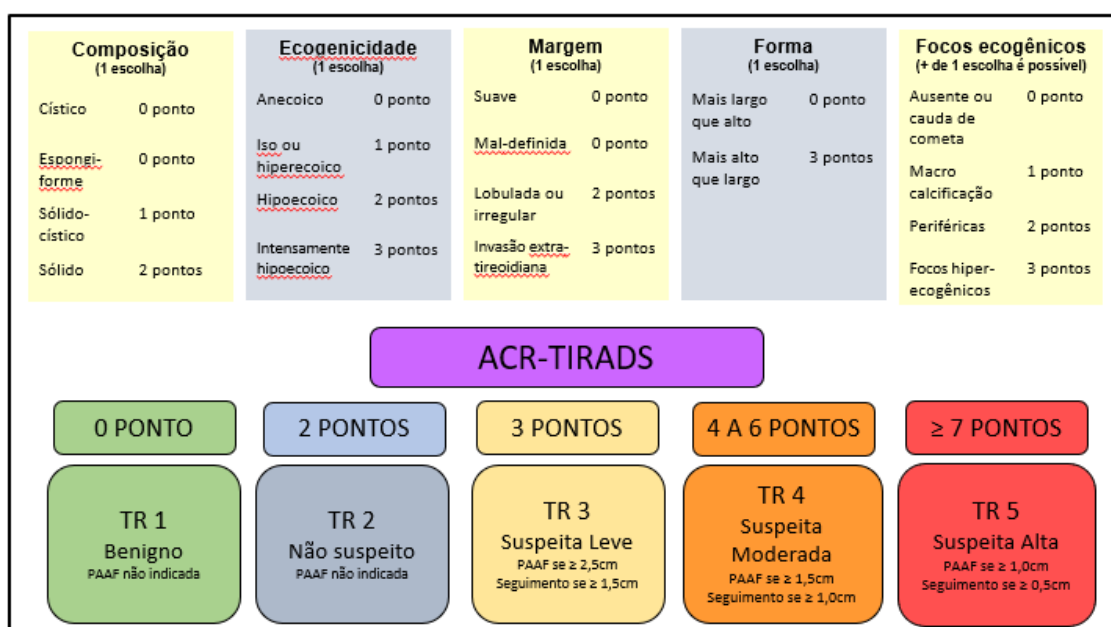


Figura 3. Classificação ACR-TIRADS e suas especificações. Fonte : Adaptada de Tessler e Middleton et al, 2017¹².

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS: American College of Radiology TIRADS

Tabela 1. Descrição do ACR-TIRADS e EU-TIRADS, incluindo risco de malignidade (RM) estimado e ponto de corte para PAAF-US sugerido por cada classificação[†]

ACR-TIRADS 2017	Indicação PAAF	EU-TIRADS 2017	Indicação PAAF
ACR-TIRADS 1 (benigno) -RM 2%	Não indicada		
ACR-TIRADS 2 (não suspeito) -RM 2%	Não indicada	EU-TIRADS 2 (benigno) - RM 0%	Não indicada
ACR-TIRADS 3 (levemente suspeito) - RM 5%	Se $\geq 2,5\text{cm}$	EU-TIRADS 3 (baixo risco) - RM 2-4%	Se $\geq 2,0\text{cm}$
ACR-TIRADS 4 (moderadamente suspeito) - RM 5-20%	Se $\geq 1,5\text{cm}$	EU-TIRADS 4 (risco intermediário) - RM 6-17%	Se $\geq 1,5\text{cm}$
ACR-TIRADS 5 (altamente suspeito) - RM $> 20\%$	Se $\geq 1,0\text{cm}$	EU-TIRADS 5 (alto risco) - RM 26-87%	Se $\geq 1,0\text{cm}$

Fonte : Adaptada de Tessler e Middleton et al, 2017¹² e Russ e Bonnema et al, 2017¹⁶.
TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS: American College of Radiology TIRADS; EU-TIRADS: European TIRADS

[†] Linfadenopatia também é considerado um critério para indicar PAAF

1.2.2. EU-TIRADS

O sistema europeu de classificação ultrassonográfica foi elaborado pela Associação Europeia de Tireoide e publicado em 2017¹⁶. O EU-TIRADS foi pensado com o intuito de simplificar o sistema de avaliação levando em consideração o menor número de critérios possível. Diferentemente do ACR-TIRADS, este sistema não se baseia em pontuação, mas sim em padrões de imagens capazes de estratificar o risco de câncer do nódulo avaliado (Figura 4).

A categoria EU-TIRADS 1 se refere a uma tireoide normal, sem nódulos; no grupo EU-TIRADS 2, enquadram-se nódulos puramente císticos ou espongiiformes; o EU-TIRADS 3 engloba nódulos iso ou hiperecoicos com margens suaves e sem características de alta suspeita; o grupo EU-TIRADS 4 corresponde a nódulos levemente hipoecoicos com margens suaves, sem características de alta suspeita; e por fim, na categoria EU-TIRADS 5 estão incluídos os nódulos com pelo menos uma das características altamente sugestivas de câncer, como formato mais alto que largo, margens irregulares, microcalcificações e hipoeogenicidade marcada (Figura 4). Portanto, há uma crescente suspeita de câncer de tireoide entre as categorias 2 a 5. Na Tabela 1, verificam-se os diferentes pontos de corte para indicação de PAAF-US dentro do sistema EU-TIRADS, em paralelo com as categorias equivalentes do ACR-TIRADS. Observa-se que os sistemas são muito semelhantes entre si no que se refere a risco e prevalência de câncer estimada para cada categoria. E assim como para o ACR-TIRADS, estudos retrospectivos mostraram prevalência maior de câncer do que o estimado pela classificação EU-TIRADS. Em estudo retrospectivo¹⁷ incluindo 1058 nódulos, sendo 24,3% malignos, observou-se a seguinte prevalência de câncer nas categorias EU-TIRADS 2, 3, 4 e 5 : 1,4; 3,5; 17,0 e 87,7%, respectivamente.

Em relação ao ponto de corte para indicação de PAAF-US, os sistemas também são equivalentes, exceto na categoria TIRADS 3 (baixo risco de câncer), onde o sistema europeu sugere PAAF-US a partir de 2,0cm enquanto o sistema americano sugere o procedimento a partir de 2,5cm, como já mencionado anteriormente. Para indicação da PAAF-US na categoria EU-TIRADS 3 em nódulos a partir de 2,0cm, o consenso europeu baseou-se em estudo¹⁸ que

avaliou 366 pacientes com câncer de tireoide (papilífero e folicular, os principais tipos) e observou que metástases à distância eram mais comuns quando o tumor primário media 2,0cm ou mais. Na categoria TIRADS 5 (alta suspeita/alto risco de câncer), ambas as classificações ultrassonográficas determinam PAAF-US a partir de 1,0 cm; ou seja, em nódulos menores que 1 cm, mesmo quando considerados altamente suspeitos de câncer, de modo geral não se recomenda prosseguir a investigação, mantendo-se apenas o acompanhamento clínico e ultrassonográfico, em virtude do comportamento indolente já amplamente demonstrado dos cânceres de tireoide menores de 1cm¹⁹. As recomendações de pontos de corte para PAAF-US em ambos os sistemas (ACR e EU-TIRADS) foram determinadas pelo julgamento dos autores com base em dados empíricos anteriores, porém com a perspectiva de serem validados em estudos futuros.

Um aspecto relevante a ser destacado é que a classificação EU-TIRADS deixa recomendações mais claras em relação à interpretação do exame ultrassonográfico na presença de tireoides multinodulares e também na avaliação de linfonodos cervicais. Na avaliação de uma tireoide com dois ou mais nódulos, procuram-se sempre os mais suspeitos, descrevendo-os, independentemente do tamanho. Para os nódulos de suspeita intermediária de câncer, recomenda-se sua descrição a partir de 0,5 cm e, para aqueles de baixa suspeita, a partir de 1,0 cm. Se houver múltiplos nódulos, é aconselhado descrever pelo menos os três mais importantes, levando em consideração a suspeita de câncer e o tamanho. Quanto à pesquisa de linfonodos cervicais, recomenda-se sua realização sempre que houver a presença de nódulos de tireoide, especialmente quando os nódulos forem de intermediária e alta suspeita. Se encontrado linfonodo cervical suspeito, sugere-se a PAAF-US do

linfonodo e do nódulo de tireoide mais suspeito; portanto, a presença de linfonodos suspeitos é considerada por si só uma indicação de PAAF-US, independentemente da classificação TIRADS do nódulo de tireoide.

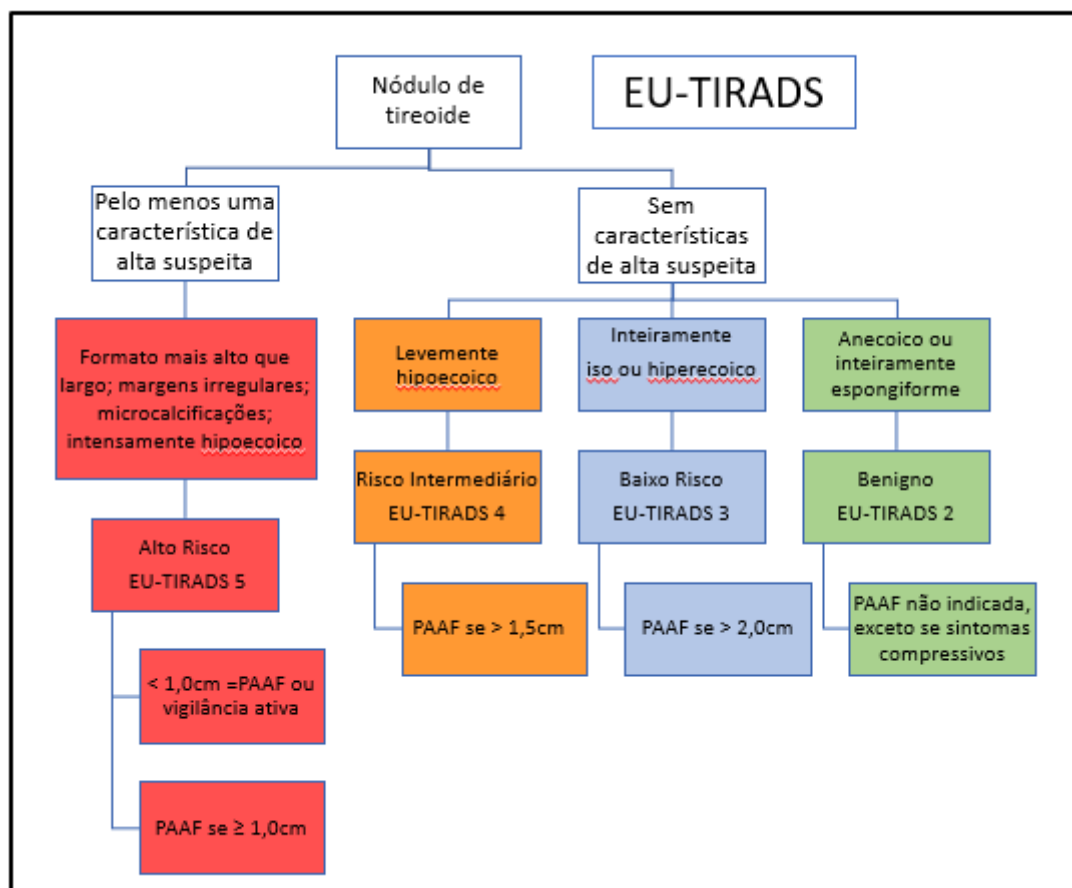


Figura 4. Classificação EU-TIRADS e suas especificações. Fonte : Adaptada de Russ e Bonnema et al, 2017¹⁶.

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; EU-TIRADS: European TIRADS

1.2.3. Estudos avaliando eficácia e comparando os sistemas de classificação ultrassonográfica

Para avaliação da eficácia dos sistemas de classificação ultrassonográfica, procura-se observar sua capacidade em discriminar quais nódulos de tireoide são verdadeiramente benignos e que, portanto, podem ser

poupados da PAAF-US com segurança. Ou seja, a ultrassonografia e os sistemas TIRADS são considerados métodos “*rule-out*”, de alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo (VPN).

Além das medidas de acurácia convencionais (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e VPN), há outro indicador importante quando se avalia a eficácia dos sistemas ultrassonográficos: procura-se estimar o número de PAAFs potencialmente evitadas, ou seja, o número de punções que não seriam indicadas pelo sistema ultrassonográfico em nódulos verdadeiramente benignos.

Em 2018, nosso grupo publicou trabalho prospectivo²⁰ que comparou eficácia de antiga classificação TIRADS com o sistema da “American Thyroid Association” (ATA)⁵. A classificação US da ATA, baseada em padrões de nódulos assim como o EU-TIRADS, já foi amplamente utilizada e é facilmente aplicável; no entanto, um número significativo de nódulos não se enquadra em seus padrões pré-estabelecidos, deixando um diagnóstico ultrassonográfico incerto^{14,21,20}.

Diversos estudos retrospectivos, em sua maioria séries cirúrgicas^{14,15,22-24}, com um grande número de nódulos incluídos, tentam estimar as medidas de acurácia dos diferentes TIRADS. Uma meta-análise publicada em 2020²⁵ analisou o desempenho de cinco sistemas de estratificação de risco, incluindo ACR e EU-TIRADS. O ACR-TIRADS foi avaliado por sete estudos, a maioria retrospectivos, totalizando 12.996 nódulos com taxa média de malignidade de 29%; a sensibilidade e especificidade geral do método foram de 74% (IC95% 61-83%) e 64% (IC95% 56-70%), respectivamente²⁵. O EU-TIRADS foi avaliado pela mesma meta-análise²⁵, incluindo 3 estudos e um total de 4.025 nódulos,

com taxa média de malignidade de 24%; a sensibilidade foi de 54% (IC95% 51-57%) e a especificidade de 53% (IC95% 51-55%). Adicionalmente, esta metanálise avaliou o *likelihood ratio* (LR) de cada sistema ultrassonográfico. O LR representa a razão de probabilidade que combina sensibilidade e especificidade; quanto maior o LR positivo (LR+), maior a probabilidade da doença se o teste for positivo, e quanto menor o LR negativo (LR-), menor a probabilidade de doença se o teste for negativo. O LR+ para o ACR e EU-TIRADS foi, respectivamente, de 1,9 (95%IC 1,6-2,3) e 1,4 (95%IC 1,0-1,8). Já o LR- foi de 0,4 (95%IC 0,3-0,6) para o ACR-TIRADS e 0,6 (95% IC 0,4-1,0) para o EU-TIRADS. Considera-se um teste com LR+ entre 1,0 e 2,0 com mínima influência na probabilidade positiva de doença; um LR- entre 0,1-0,5 tem pequena a moderada influência na probabilidade negativa de doença e, entre 0,5-1,0, esta influência é mínima. Apesar de grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, pode-se concluir através dos resultados desta metanálise²⁵ que ambos os testes têm baixo potencial de confirmar a doença, com potencial pequeno a moderado de descartar a doença quando o teste é negativo. Estes dados são indicativos de que os sistemas são imperfeitos e ainda aquém do desejado.

Outra questão relevante a ser considerada é que séries retrospectivas (cirúrgicas) apresentarão, invariavelmente, uma maior prevalência de câncer em relação à população geral, o que pode distorcer os resultados. Além disso, estimar a classificação de risco ultrassonográfica por revisão de imagens pode ter um impacto no diagnóstico final, visto que a ultrassonografia é um exame essencialmente dinâmico, sendo melhor interpretado em tempo real. Por fim, também é difícil controlar a padronização da indicação de PAAF-US em estudos

retrospectivos. Na literatura, há escassos dados prospectivos relacionados às classificações ultrassonográficas e seu desempenho. Um grande estudo clínico italiano²⁶, que se denomina prospectivo, incluiu 502 nódulos de tireoide referenciados para avaliação, demonstrando uma sensibilidade e especificidade de 83,3% (95%IC 67,2-93,6%) e 56,2% (95%IC 51,6-60,8%), respectivamente, para o ACR-TIRADS e de 86,1% (95%IC 70,5-95,3%) e 32,0% (95%IC 27,8-36,4%), respectivamente, para o EU-TIRADS. O número estimado de PAAF-US que poderiam ser evitadas com segurança em cada método foi maior no ACR-TIRADS (n=268, 53,4%) em comparação com o EU-TIRADS (n=154, 30,7%)²⁶. Observou-se que o número de falsos negativos (FN) foi baixo em ambos os métodos, de 2,2% (6/268) utilizando-se o ACR-TIRADS e de 3,2% (5/154) quando utilizado o EU-TIRADS. Neste estudo²⁶, entretanto, é pobre a descrição de dados clínicos, tanto dos pacientes como dos nódulos incluídos. Torna-se evidente, deste modo, que ainda são necessários mais estudos prospectivos que possam testar a aplicabilidade dos sistemas de classificação ultrassonográfica na prática clínica.

1.3. Citologia

A PAAF-US é capaz de contribuir com o diagnóstico definitivo dos nódulos em grande parte dos casos². É um procedimento ambulatorial, de baixa complexidade, realizado com agulha fina (21G) conectada a seringa de 10 ml. O material aspirado obtido é colocado em lâminas e preparado para avaliação citológica, realizada, idealmente, por patologista com experiência em citopatologia da tireoide. O resultado citológico proveniente da PAAF-US é descrito conforme os critérios de Bethesda, atualizados em 2017²⁷.

A classificação de Bethesda se divide em 6 categorias, cada qual com uma estimativa de malignidade, como pode ser visto na Tabela 2. A categoria II (Benigno) é a que tem menor taxa de malignidade envolvida, enquanto a categoria VI (Maligno) virtualmente pode conferir o diagnóstico de câncer, com 94 a 96% de certeza.

A taxa de malignidade correspondente a cada critério de Bethesda foi revisada após a reclassificação de uma variante do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) (o subtipo mais comum de câncer de tireoide): o carcinoma papilar variante folicular não invasiva foi reclassificado em neoplasia folicular com características nucleares semelhantes ao câncer papilar²⁸. Portanto, uma lesão antes considerada maligna passa a ter o diagnóstico de lesão indolente/pré-maligna, o que reduz a taxa de malignidade associada aos critérios citológicos.

O manejo sugerido para cada categoria de Bethesda também pode ser visualizado na Tabela 2. Na categoria I (Não Diagnóstico), sugere-se a repetição da PAAF-US; em caso de novo resultado insatisfatório, pode-se decidir por acompanhamento clínico ou tratamento cirúrgico. A categoria II (Benigno) direciona para acompanhamento clínico e ultrassonográfico do nódulo. Já na categoria III (Atipia de significado indeterminado/lesões foliculares de significado indeterminado) sugere-se repetir a PAAF-US; em caso de novo resultado Bethesda III pode-se optar por testes moleculares de diagnóstico (que estão fora do escopo deste trabalho) e/ou tratamento cirúrgico, condutas igualmente sugeridas para categoria IV (Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular). Por fim, nas categorias V (Suspeito para malignidade) e VI (Maligno), invariavelmente se evolui para o tratamento cirúrgico.

Quando realizada a cirurgia, obtém-se o diagnóstico definitivo do nódulo através do resultado anatomopatológico. Este é interpretado de acordo com as últimas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁹.

Em grande parte dos estudos comparando os sistemas de classificação ultrassonográfica, utiliza-se como padrão-ouro para diagnóstico de nódulo benigno a citologia Bethesda II, visto que estes em sua maioria não são operados^{15,26,30,31}. Os nódulos Bethesda V e VI (malignos) acabam invariavelmente sendo submetidos à ressecção e, portanto, a citologia pode ser confirmada com o dado histopatológico nesses casos. Já os nódulos que se enquadram nas demais categorias (I, III e IV) e não são submetidos ao tratamento cirúrgico, são excluídos das análises principais, o que pode levar a uma pequena perda de diagnósticos de câncer de tireoide, sendo esta uma limitação da maioria dos trabalhos.

Tabela 2. Categorias de diagnóstico citológico conforme critérios de Bethesda, 2017

Categoria diagnóstica	Risco de malignidade (%)*	Manejo Indicado
Não Diagnóstica ou Insatisfatória	5-10	Repetir PAAF-US
Benigno	0-3	Seguimento clínico e ultrassonográfico
Atipias de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	6-18	Repetir PAAF-US, teste molecular, tratamento cirúrgico

Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular	10-40	Teste molecular, tratamento cirúrgico
Suspeito para malignidade	45-60	Tratamento cirúrgico
Maligno	94-96	Tratamento cirúrgico

Fonte : Adaptada de Cibas e Ali,2017²⁷

*Risco de malignidade após reclassificação do carcinoma papilar variante folicular não invasiva para neoplasia folicular com características nucleares semelhantes ao câncer papilar

PAAF: punção aspirativa por agulha fina; PAAF-US: punção aspirativa por agulha guiada por ultrassonografia

1.4. Fatores clínicos associados ao risco de malignidade do nódulo de tireoide

A presença de fatores como história de irradiação na infância e adolescência (principalmente de cabeça e pescoço), história familiar de câncer de tireoide (em ≥ 2 familiares de primeiro grau) e/ou síndromes hereditárias que incluam câncer de tireoide (como, por exemplo, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e polipose adenomatosa familiar) está relacionada ao aumento do risco de câncer de tireoide⁴, como já mencionado anteriormente. No entanto, esses fatores são muito pouco prevalentes na população geral, e influenciam em pequena escala a decisão clínica durante a investigação dos nódulos de tireoide. Outros dados clínicos como idade, sexo e função tireoidiana, possuem uma associação ainda não muito bem estabelecida com o risco de câncer na avaliação da DNT, e nos últimos anos têm se procurado estudá-los com o intuito de aprimorar a tomada de decisão que, até o momento, vem sendo baseada primordialmente em dados ultrassonográficos³⁰.

Em 2019, uma grande coorte prospectiva³⁰ avaliou 20.001 nódulos de tireoide, dos quais 14.389 foram submetidos à PAAF-US, com taxa de

malignidade de 9,9%. O aumento do risco de câncer de tireoide foi associado com idade inferior a 52 anos, sexo masculino e nódulos de maior tamanho. Em contraste, a redução do risco de câncer foi relacionada à presença de 2 ou mais nódulos. Esta série histórica³⁰ apresentou um aumento na proporção de nódulos com diagnóstico de câncer de tireoide quando submetidos à cirurgia, demonstrando que a decisão cirúrgica vem se mostrando cada vez mais ponderada ao longo dos anos.

O nível de TSH (hormônio tireo-estimulante), que representa a função tireoidiana e tem sua dosagem laboratorial amplamente acessível, já foi apontado como fator preditor de malignidade em pacientes com DNT. Um estudo avaliou 615 pacientes portadores de bócio multinodular de tireoide, dos quais 160 foram submetidos à cirurgia, com diagnóstico de malignidade em 29,4%³². Ainda que dentro da normalidade, o nível de TSH foi maior naqueles com nódulos malignos em relação aos benignos (2,25 vs 1,50 mUI/mL; $p=0,04$)³². Além do TSH, a autoimunidade, avaliada através da dosagem de anticorpos séricos e/ou da análise do material histopatológico, também já foi associada ao aumento do risco de câncer na DNT por estudos retrospectivos^{33,34}. São dados exploratórios que necessitam de confirmação em novos estudos futuros.

Frente ao exposto até aqui, conclui-se que ainda restam lacunas no conhecimento acerca da avaliação da doença nodular de tireoide. São necessários mais estudos que avaliem a segurança e eficácia dos sistemas ultrassonográficos, englobando também aspectos clínicos possivelmente relacionados.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galach A, Bamberger CG, Theune U, Aberle J. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706.
2. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(24):2347–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650154>
3. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules a review. *JAMA.* 2018;319(9):919–24.
4. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: Atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(4):240–64.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016;26(1):1–133. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
6. Melmed S, Polonsky KS, Larsen R, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Canada: Elsevier Inc; 2013. 449–450 p.
7. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A AI, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253–63.

8. Kim EK, Cheong SP, Woung YC, Ki KO, Dong IK, Jong TL, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687–91.
9. Peccin S, de Castro JAS, Furlanetto TW, Furtado APA, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: Is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest*. 2002;25(1):39–43.
10. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann J, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–51.
11. Trimboli P, Durante C. Ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule: between lights and shadows, we are moving towards a new era. *Endocrine*. 2020;69(1):1–4.
12. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol [Internet]*. 2017;14(5):587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
13. Nguyen X V., Roy Choudhury K, Eastwood JD, Lyman GH, Esclamado RM, Werner JD, et al. Incidental Thyroid nodules on CT: Evaluation of 2 risk-categorization methods for work-up of nodules. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1812–7.
14. Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X 'Sara,' Scheri R, Perkins J, Stang M, et al. A direct comparison of the ATA and TIRADS Ultrasound scoring systems. *Endocr Pract*. 2019;25(5):413–22.
15. Xu T, Wu Y, Wu RX, Zhang YZ, Gu JY, Ye XH, et al. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data

Systems for cancer risk determination. *Endocrine*. 2019;64(2):299–307.

16. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225–37.

17. Trimboli P, Ngu R, Royer B, Giovanella L, Bigorgne C, Simo R, et al. A multicentre validation study for the EU-TIRADS using histological diagnosis as a gold standard. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):340–7.

18. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma: A comparative analysis. *Cancer*. 2005;103(11):2269–73.

19. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery* [Internet]. 2017;0–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.028>

20. de Macedo BM, Izquierdo RF, Golbert L, Meyer ELS. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS), and ultrasonographic classification of the American thyroid association (ATA) in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):131–8.

21. Moon HJ, Kim E-K, Yoon JH, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification in Thyroid Nodules with Nondiagnostic Results at Cytologic Examination: Combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and the Bethesda System. *Radiology*. 2014;274(1):287–95.

22. Koc AM, Adıbelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-

TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol.* 2020;133(November).

23. Wang Y, Jiang Y, Zhu S, Zhang X, Zhang B, Xi X, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine* [Internet]. 2019;6–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01843-x>

24. Strieder DL, Cristo AP, Zanella AB, Faccin CS, Farenzena M, Graudez MS, et al. Using an ultrasonography risk stratification system to enhance the thyroid fine needle aspiration performance. *Eur J Radiol.* 2022;150(110244).

25. Castellana M, Castellana C, Treglia G, Francesco G, Giovanella L, Russ G, et al. Performance of five ultrasound risk stratification systems in selecting thyroid nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1659–69.

26. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: Toward the “Right” TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95–102.

27. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341–6.

28. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023–9.

29. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J, editors. World Health Organization Classification Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.

30. Angell TE, Maurer R, Wang Z, Kim MI, Alexander CA, Barletta JA, et al. A Cohort Analysis of Clinical and Ultrasound Variables Predicting Cancer Risk in 20,001 Consecutive Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5665–72.
31. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926–35.
32. Golbert L, De Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgierini H, Graudenz MS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One.* 2017;12(11):1–12.
33. Abbasgholizadeh P, Naseri A, Nasiri E, Sadra V. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res [Internet].* 2021;14(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00117-x>
34. Krátký J, Ježková J, Kosák M, Vítková H, Bartáková J, Mráz M, et al. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018;2018(Sep 6):9793850.

3. OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar a acurácia de dois diferentes sistemas de classificação ultrassonográfica em nódulos de tireoide: ACR-TIRADS e EU-TIRADS

ESPECÍFICOS:

- a) Avaliar a associação dos aspectos clínicos com o risco de malignidade em nódulos de tireoide;
- b) Avaliar a acurácia diagnóstica de características ultrassonográficas isoladas e sua associação com risco de malignidade;
- c) Avaliar a correlação entre os sistemas de classificação ultrassonográfica com diagnóstico citológico através do sistema de Bethesda 2017 e o diagnóstico histológico, quando este estiver disponível;
- d) Descrever as seguintes medidas de acurácia dos sistemas de classificação ultrassonográfica ACR e EU-TIRADS: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, FN e número de PAAF's possivelmente evitadas por cada método.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

SUBMITTED AND ACCEPTED TO CLINICAL ENDOCRINOLOGY

A prospective comparison of ACR-TIRADS and EU-TIRADS in thyroid nodule assessment for FNA-US.

Short Running Title: ACR-TIRADS, EU-TIRADS, thyroid nodule FNA

Laura Berton Eidt^{a,b}, Cáren Nunes de Oliveira^b, Yago Borges Biz De Lagos^b, Geise Lilian Menezes Solera^b, Rogério Izquierdo^c, Erika Laurini de Souza Meyer^{a,b}, Vanessa Suñé Mattevi^b, Lenara Golbert^{a,b}.

^aEndocrine Division, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

^bUniversidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

^cRadiology Division, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Acknowledgments

We wish to thank our Hospital surgeons, Dr. Ricardo Gallicchio Kroeff, Virgílio Gonzales Zanella and Luiz Felipe Osowski, and the Pathologist Dr. Marinez Barra and Pedro Bandeira Aleixo. This work was financially supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil), the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS, Brazil) and Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA, Brazil).

Correspondence: Lenara Golbert, MD, PhD
Internal Medicine Department
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA
Rua Sarmiento Leite, 245
Porto Alegre, RS, CEP 90050-170, Brazil.
Phone: 55.51.33303400
E-mail: lenarag@ufcspa.edu.br

Summary

Objective: Prospective data on the accuracy of ultrasound (US) classification systems in thyroid nodules are still scarce. The aim of this study is to compare the accuracy of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS classification systems.

Design and patients: Consecutive patients with one or more thyroid nodule(s) who underwent fine-needle aspiration (FNA) under ultrasonographic guidance (FNA-US) were prospectively evaluated.

Measurements: Clinical evaluation and US data were collected. The reference standard used for this study was FNA-US cytology and histopathological diagnosis.

Results: A total of 186 thyroid nodules in 166 patients were evaluated, resulting in 168 nodules from 149 patients with conclusive benign or malignant results. Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and false negative (FN) were 100.0%, 28.7%, 100.0% and 0.0%, respectively, for ACR-TIRADS; and 90.0%, 30.6%, 98.0% and 9.1% (n=1), respectively, for EU-TIRADS. The number of unnecessary FNA-US indicated by ACR-TIRADS was lower than EU-TIRADS (71.3% vs. 80.9%, p=0.017), and the number of possibly avoided FNA-US was higher (26.7% vs 17.8%). Using the same threshold of ACR-TIRADS to indicate FNA-US in EU-TIRADS 3 nodules (2.5cm), there was an improvement in specificity (30.6%) and avoided FNA-US (28.6%). The best performance of both systems was demonstrated when FNA-US would be indicated only in highly suspicious nodules and/or in the presence of lymphadenopathy, with 85.7% and 89.3% of possibly avoided FNA-US for ACR-TIRADS and EU-TIRADS, respectively, without increasing FN.

Conclusion: Both systems presented high sensitivity, but low specificity in selecting nodules for FNA-US. The use of nodular size for FNA-US selection is questioned.

Keywords: Thyroid nodule; Thyroid cancer; Fine needle biopsy; Ultrasonography; Thyroid imaging reporting and data system.

Summary

Objective: Prospective data on the accuracy of ultrasound (US) classification systems in thyroid nodules are still scarce. The aim of this study is to compare the accuracy of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS classification systems.

Design and patients: Consecutive patients with one or more thyroid nodule(s) who underwent fine-needle aspiration (FNA) under ultrasonographic guidance (FNA-US) were prospectively evaluated. **Measurements:** Clinical evaluation and US data were collected. The reference standard used for this study was FNA-US cytology and histopathological diagnosis.

Results: A total of 186 thyroid nodules in 166 patients were evaluated, resulting in 168 nodules from 149 patients with conclusive benign or malignant results. Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and false negative (FN) were 100.0%, 28.7%, 100.0% and 0.0%, respectively, for ACR-TIRADS; and 90.0%, 19.1%, 96.8% and 9.1% (n=1), respectively, for EU-TIRADS. The number of unnecessary FNA-US indicated by ACR-TIRADS was lower than EU-TIRADS (71.3% vs. 80.9%, p=0.017), and the number of possibly avoided FNA-US was higher (26.7% vs 17.8%). Using the same threshold of ACR-TIRADS to indicate FNA-US in EU-TIRADS 3 nodules (2.5cm), there was an improvement in specificity (30.6%) and avoided FNA-US (28.6%). The best performance of both systems was demonstrated when FNA-US would be indicated only in highly suspicious nodules and/or in the presence of lymphadenopathy, with 85.7% and 89.3% of possibly avoided FNA-US for ACR-TIRADS and EU-TIRADS, respectively, without increasing FN. **Conclusion:** Both systems presented high sensitivity, but low specificity in selecting nodules for FNA-US. The use of nodular size for FNA-US selection is questioned.

Keywords: Thyroid nodule; Thyroid cancer; Fine needle biopsy; Ultrasonography; Thyroid imaging reporting and data system.

Data Availability Statement

Data are available on request from the authors. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Introduction

Thyroid nodules are a common condition, the prevalence assessed by ultrasound (US) ranges from 20 to 67%, depending on the population studied, and about 5 to 15% of these nodules are malignant^{1,2}. Therefore, a US finding of a thyroid nodule can promote unnecessary investigation and procedures.

Previous studies have evaluated the importance of US findings as predictors of malignancy in thyroid nodules^{3,4}. However, estimated cancer risk is not determined by a single ultrasonographic data and is better evaluated by a combination of findings. Thus, US risk stratification systems (RSSs) called "*Thyroid Imaging Reporting and Data Systems*" (TIRADS) have been developed⁵ and continue to be improved over the years, aiming at better discriminating the nodules that should proceed with diagnostic investigation by US-guided fine-needle aspiration (FNA-US)⁶⁻¹⁰. Among the currently widely used RSS in Europe, North America, and Latin America, we find EU-TIRADS, published by the European Thyroid Association (ETA)⁹, and ACR-TIRADS, by the American College of Radiology (ACR)¹⁰.

Many authors have compared ultrasound-based RSSs to determine which nodules should be referred for FNA¹¹⁻¹⁶. Most of the systems had similar discriminatory capacities to identify malignancy⁶ but showed variable performance in avoiding unnecessary thyroid biopsy, suggesting that future studies would address whether size cutoffs should be changed to improve the accuracy of the proposed criteria.

The limitation of most studies comparing the RSSs is that they are mostly retrospective surgical series^{13,17-19} with a higher prevalence of cancer in contrast to the general population. One prospective study by Grani et al²⁰ demonstrated that adhering to the recommendations from the RSSs reduced the number of FNAs. The most effective system was the ACR-TIRADS, which has reduced the number of biopsies by more than half (53.4%) with a false negative rate of 2.2%²⁰. In the same study, the American Thyroid Association (ATA) classification and EU-TIRADS scores avoided biopsy in 43.8% and 30.7% of nodules, respectively, with a false negative between 3-4%²⁰. These results confirm the wide variance of RSSs in their ability to reduce the number of unnecessary thyroid nodule FNAs and demonstrated that more validating prospective studies in different populations are still needed.

Thus, the aim of this study is to prospectively compare the performance of ACR-TIRADS and EU-TIRADS, evaluating sensitivity, specificity, negative predictive value (VPN), number of false negatives (FN), and number of FNAs possibly avoided by using these RSSs.

Methods

Patients

Consecutive adult patients, aged ≥ 18 years, with one or more thyroid nodule(s) who underwent FNA under ultrasonographic guidance (FNA-US) between 2019 and 2021 in the Endocrinology Division of Santa Casa de Porto Alegre, a tertiary, university-based hospital in South of Brazil, were prospectively evaluated. The geographical area of the study is iodine sufficient²¹. All patients underwent a complete clinical evaluation and thyroid ultrasonography. Patients with known thyroid cancer were excluded. This study followed the principles of Helsinki's declaration and was approved by the local ethics committees, with all participants providing written informed consent (CAAE: 53201915.0.0000.5345).

US Examination

Thyroid Ultrasound Conventional B-mode and Doppler images of neck and thyroid gland were obtained by ultrasound machine (Aplio 300 ultrasound system; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) using a high-frequency probe (12 MHz). All US examinations were performed by the same radiologist (R.I), who has more than 15 years of experience in thyroid ultrasound. All images were examined in real-time two-dimensional gray-scale and Doppler imaging. The number of thyroid nodules and features recorded were: diameters (anteroposterior, transverse, and longitudinal); shape (wider than tall -when the anteroposterior diameter exceeded the transverse diameter- or taller than wide -when the transverse diameter exceeded the anteroposterior diameter-); composition (spongiform, solid, cystic or mixed); echogenicity (hyperechoic, isoechoic, hypoechoic or markedly hypoechoic); margins (smooth, ill-defined, lobulated - considering also the macrolobulated -, irregular and extrathyroidal extension) and calcifications/hyperechoic foci (comet-tail artifacts or indeterminate, peripheral calcifications, macrocalcifications or

microcalcifications). The presence of cervical lymphadenopathy was also evaluated.

Classification of nodules using sonographic risk-stratification systems

Each nodule was classified on examination time analysis according to widely used ultrasound risk-stratification systems: the ACR-TIRADS and the EU-TIRADS. With each system, the likelihood that a nodule is malignant is indicated by its risk class, and the eligibility of FNA is indicated based on nodular size, as it can be seen in Table 1. The presence of lymphadenopathy was also considered an FNA indication in the present study, according to the recommendations of both ACR and EU-TIRADS^{9,10}. None of the systems routinely recommends the FNA of subcentimeter thyroid nodules, and therefore the nodules with a maximum diameter < 1 cm were excluded.

Thyroid FNA, cytology and histology

FNA-US was performed with a disposable needle (21G) connected to a 10 ml disposable syringe. For this study, all patients submitted to FNA-US for one or more nodules ≥ 1 cm were included. In case of multinodular goiter, aspiration was performed in the most suspicious or biggest nodules on ultrasonography.

Aspiration specimens were interpreted by pathologists experienced in thyroid cytopathology and results were reported according to the six categories of the Bethesda System for Reporting Cytopathology²² : I) non-diagnostic or unsatisfactory; II) benign; III) atypia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance (AUS/FLUS); IV) follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN); V) suspicious for malignancy and VI) malignant.

Surgery was indicated by the assistant team in Bethesda V or VI nodules, and in most of the Bethesda III and IV nodules. Bethesda II nodules were also indicated for surgery when there were associated compressive symptoms and thyroid autonomy. Surgical pathology specimens obtained from thyroidectomy were reviewed and interpreted by a staff pathologist, according to the World Health Organization Guidelines²³. Histopathology for each nodule was recorded.

The reference standard used for this study was cytology and/or histopathology: for benign nodules, Bethesda II and, for malignant nodules,

Bethesda VI; the histopathological diagnosis results of indeterminate thyroid nodules obtained through surgery were also used when available.

Statistical analysis

For each sonographic classification system, we calculated the number of nodules that did and did not meet the criteria for FNA (test positivity and test negativity, respectively). Then, the sonographic recommendation regarding FNA was compared to the reference-standard diagnosis (benign vs malignant) to estimate its sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), each with 95% CI, the number of false negatives (FN) and the number of possibly avoided FNAs. The number of unnecessary FNAs, that is, the number of FNAs indicated by each system in benign nodules, was also presented.

Clinical, laboratory, ultrasonography and cytological data are reported as the mean \pm standard deviation (SD) values, as the median with percentiles 25 and 75 (for asymmetrical continuous variables), or as absolute numbers and percentages (categorical variables). Data were compared between benign and malignant groups using Mann-Whitney U-test or chi-squared test as appropriate. Agreement between US classification systems was evaluated by McNemar test. Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics package, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and Microsoft Office Suite.

Results

We studied 186 nodules submitted to FNA-US identified in 166 patients, as shown in Figure 1. One-hundred-twelve patients (67.5%) were referred by primary care practitioners, 115 (69.3%) had clinically (palpable) detected nodule(s) and 73 (44%) presented compressive symptoms. The cytological results are as follows: 3.2% (n = 6) nondiagnostic (Bethesda I); 80.1% (n = 149) benign (Bethesda II); 7.0% (n = 13) atypia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance (AUS/FLUS) (Bethesda III); 3.8% (n = 7) follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN) (Bethesda IV); 0.5% (n = 1) suspicious for malignancy (Bethesda V) and 5.4% (n = 10) malignant (Bethesda VI). Forty-three nodules were referred for surgery, and final

histopathological results were available for 29 (67.4%) of these, 11(38.0%) malignant, all of them classical papillary thyroid carcinomas (PTC). Therefore, a total of 168 thyroid nodules from 149 patients with benign or malignant results, either by cytology (Bethesda II or VI) and/or, when available, by histology were included.

Clinical and ultrasonographic features of the sample are shown in Table 2. Mean age was 55 years old; 86.6% were female. Median nodular size was 2.6cm (p25-p75 1.9-4.0cm); 71.8% of patients had two or more nodules. A trend for older age and bigger size of nodules was observed in the benign group; however, these differences were not statistically significant (Table 2 and Figure 2). In Figure 2, we can see the size and age distribution among benign and malignant patients and nodules. Among the benign nodules, the size ranged between 1 and 11.3 cm; 70 (44.6%) nodules measured between 1 and 2.4cm; 64 (40.8%) between 2.5 and 5.0cm, and 23 (14.6%) > 5cm. In the malignant group, most nodules measured up to 2cm. Positivity of thyroid peroxidase antibody (TPOAb) was statistically more prevalent in the malignant group ($p < 0.001$), although the TPOAb was measured in *only* 89 of the 149 patients (59.7%). The other clinical features were not statistically different between benign and malignant groups of patients (Table 2).

Among the ultrasonographic features (Table 2), hypoechogenicity, irregular margins or the presence of extrathyroidal extension, taller than wide nodules, presence of punctate echogenic foci and lymphadenopathy were significantly associated with malignancy. Most nodules were classified as ACR-TIRADS 4 and EU-TIRADS 3. None of the ACR-TIRADS 1, 2, and 3 cases were malignant. The malignancy rate was 2.3% (2 in 87) in ACR-TIRADS 4 and 42.8% (9 in 21) in ACR-TIRADS 5. For EU-TIRADS, the malignancy rate was 0% (0 in 7) in EU-TIRADS 2; 2.0% (2 in 96) in EU-TIRADS 3; 0% (0 in 50) in EU-TIRADS 4 and 60.0% (9 in 15) in EU-TIRADS 5 (Table 2 and 3).

Cytological and histopathological results related to ACR-TIRADS and EU-TIRADS

Table 3 shows both ACR-TIRADS and EU-TIRADS related to the cyto-histopathological results. Among Bethesda I group, only one nodule was classified as ACR and EU-TIRADS 5. It was a 1.1cm-nodule of a 71-year-old-

woman, who is under clinical follow-up. The other Bethesda I nodules were distributed among ACR-TIRADS 2 (n=1) and 4 (n=4); and EU-TIRADS 3 (n=3) and 4 (n=2). Bethesda II nodules showed diversified TIRADS results; 40.3% were classified as ACR-TIRADS 1, 2 and 3, while 52.3% as ACR-TIRADS 4 and 7.4% as ACR-TIRADS 5. Regarding EU-TIRADS, 67.8% of the Bethesda II nodules were classified as EU-TIRADS 2 and 3, while 28.2% as EU-TIRADS 4 and 4.0% as EU-TIRADS 5. Ten Bethesda II nodules were submitted to surgery; two of them were ACR-TIRADS 5, and none were EU-TIRADS 5. For this group, the indication for surgery was based mostly on compressive symptoms.

Ten (77.0%) of 13 Bethesda III nodules were classified by both systems as TIRADS 3 and 4, and 3 (23.0%) as TIRADS 5. Three of 13 nodules (23.0%) Bethesda III were submitted to surgery, all of them benign; one of them was classified as ACR-TIRADS 5 and EU-TIRADS 4, the other 2 both classified as ACR and EU-TIRADS 4. Only one (14.2%) Bethesda IV nodule turned out malignant; that nodule was classified as ACR and EU-TIRADS 5, due to the presence of hypoechogenicity and microcalcifications. The single Bethesda V nodule was benign according to the histology; it was hypoechoic and therefore moderately suspicious in the US (ACR and EU-TIRADS 4). And finally, all Bethesda VI nodules (n=10) present in 9 patients were submitted to surgery and had confirmed malignant diagnosis, and most were classified as highly suspicious (ACR and EU-TIRADS 5), except for 2 of them. These 2 nodules measured 2.4 and 1.9cm on the biggest diameter, were isoechoic and presented macrocalcifications, being classified as ACR-TIRADS 4 and EU-TIRADS 3. Importantly, one of them had lymphadenopathy identified, which overall indicates FNA.

FNA indication and diagnostic performance of ACR-TIRADS and EU-TIRADS using cytological and histopathological results

Overall, ACR-TIRADS indicated less FNA than EU-TIRADS, with respectively 139 (74.7%) and 154 (82.8%) FNA indicated among 186 nodules (McNemar test, $p=0.017$). When this data is divided by categories, there were 25 (64.1%) FNAs indicated in 39 nodules ACR-TIRADS 3; 90 (93.7%) in 96 nodules ACR-TIRADS 4 and 24 (100%) in 24 nodules ACR-TIRADS 5. On the other hand, there were

85 (81.7%) FNAs indicated in 104 nodules EU-TIRADS 3; 50 (89.3%) in 56 nodules EU-TIRADS 4 and 19 (100%) in 19 nodules EU-TIRADS 5.

Table 4 shows the sensitivity, specificity, VPP, VPN, FN and number of possibly avoided FNAs considering the FNA indication of each US classification compared with the gold standard for benign and malignant. The sensitivity of ACR and EU-TIRADS was, respectively, 100.0% (95%CI, 100-100.0) and 90.9% (95%CI, 73.9-99.9), while the specificity was 28.7% (95%CI, 21.6-35.7) and 19.1% (95%CI,13.0-25.3), respectively. The number of unnecessary FNAs, that is, the number of FNAs indicated by each system in benign nodules, was 112 (71.3%) for ACR-TIRADS and 127 (80.9%) for EU-TIRADS (McNemar test, $p=0.014$). Therefore, the number of possibly avoided FNAs was 26.7% using ACR-TIRADS and 17.8% using EU-TIRADS. No FN was found in ACR-TIRADS, while only one FN was found in EU-TIRADS.

As we observed a higher number of unnecessary FNAs when using EU-TIRADS, we decided to calculate the test performance applying equal size thresholds of ACR-TIRADS 3 for the EU-TIRADS 3 category. That is, instead of using a 2.0cm-threshold as the system indicates, we used a hypothetical size of 2.5cm to indicate FNA in EU-TIRADS 3 ("modified EU-TIRADS"). As it is shown in Table 4, the sensitivity of "modified EU-TIRADS" was 90.9% (95%CI, 73.9-99.9), while the specificity was 30.6% (95%CI, 23.4-37.80). The number of unnecessary FNAs was 69.4%, 11.5% lower than the first analysis. Also, the number of possibly avoided FNAs was 10.8% higher, totalizing 28.6%. The only FN remained the same, despite the higher threshold for FNA (Table 4).

Finally, we decided to verify the impact in both ultrasonographic systems if FNA would be indicated only in highly suspicious nodules (ACR or EU-TIRADS 5) and/or in the presence of lymphadenopathy. As it is shown in Table 4, the sensitivity of ACR and EU-TIRADS was 90.9% (95%CI, 73.9-99.9), while the specificity was 89.8% (95%CI, 84.5-95.0) and 95.5% (95%CI,92.3-98.8), respectively. The number of unnecessary FNAs was 13 (8.3%) for ACR-TIRADS and 7 (4.4%) for EU-TIRADS; the number of possibly avoided FNAs was 85.7% using ACR-TIRADS and 89.3% using EU-TIRADS, with one FN found in each classification.

Discussion

In the present prospective study, we demonstrated that both ACR and EU-TIRADS have a high sensitivity, but low specificity rate when selecting thyroid nodules for FNA. In our sample presented with 5.9% prevalence of cancer, large median size of nodule and mostly composed of multinodular glands, the number of FNAs possibly avoided by ACR-TIRADS and EU-TIRADS were 26.7% and 17.8%, respectively.

Several studies have addressed the role of clinical risk factors, such as patient age, sex, and presence of solitary nodule, as independent predictors of malignancy, supporting the concept that the decision to perform FNA should be made based on the US features combined with clinical evaluation^{12,14,24–26}. In our series, the nodular median size was 2.6cm (range 1.9-4.0 cm), which is slightly bigger than previous data^{11,25,27} with over half benign nodules (55.4%) measuring > 2.5cm. Also, 71.8% of patients had two or more nodules. Interestingly, there was no patient older than 70 years old with a malignant diagnosis, demonstrating a tendency for older age and a bigger size of nodules in the benign group. In accordance with our observation, a recently published cohort study²⁵ of 20,001 consecutive thyroid nodules demonstrated a higher prevalence of cancer in patients <52yo, male sex, and larger nodules and a lower risk of cancer when multiple nodules were present. Although the TPOAb positivity was associated with malignancy, this result should be viewed with caution due to few cases with thyroid cancer evaluated. This issue is still open to discussion in the literature^{28,29}. The prevalence of cancer in each US RSSs was lower than observed in previous retrospective series^{17,18}, but, except for ACR and EU-TIRADS 4, the other categories are mostly in accordance with what was estimated by ACR-TIRADS and EU-TIRADS original publications^{9,10}. As expected, most of the nodules classified as low risk were associated with benign cytology. Also, in the high-risk category (ACR and EU-TIRADS 5) the rates of malignant nodules were within the given range described in the two guidelines. Noteworthy, however, in our series, moderately suspicious/intermediate-risk demonstrated a lower frequency of malignancy (2.2% for ACR-TIRADS and 0% for EU-TIRADS) when compared to the estimated for ACR-TIRADS 4 (5-20%) and EU-TIRADS 4 (6-17%) systems. It is possible that the absence of a follicular pattern of thyroid cancer (follicular carcinoma or follicular variant of PTC) could be responsible for these results, as

previous studies reported that follicular tumors show a relatively benign sonographic appearance^{6,30,31}. Furthermore, the low rate of suspicious/malignant nodules noticed in our series can also explain the low PPV observed (8.9% for ACR and 7.3% for EU-TIRADS), suggesting that US intermediate risk (ACR-TIRADS 4 and EU-TIRADS 4) are not able to predict nodule malignancy.

Although US features associated with malignancy were comparable to previous data^{3,4} we observed a higher prevalence (51.8%) of nodules classified as ACR-TIRADS 4 (moderately suspicious) than other studies^{18,20,32}. We suppose this finding is related to the lobulated margin interpretation of the nodules within a multinodular goiter, which was predominant in our sample, since the score assigned to macro or microlobulated margin is the same. This feature is not scored in EU-TIRADS, so most of these same nodules were classified as EU-TIRADS 3.

As expected, ACR and EU-TIRADS showed good sensitivity and NPV in our study, but both systems displayed very low specificity and PPV rate, as demonstrated by the large number of benign nodules submitted to FNA. Also, the limited number of malignancies in our study may decrease the ability to detect differences in the FN rates between both systems. Overall, ACR-TIRADS indicated fewer unnecessary FNAs than EU-TIRADS, resulting in possibly avoided FNAs of 26.7% and 17.8%, respectively. However, when we calculated the performance of EU-TIRADS using the same FNA threshold to the low-risk category (EU-TIRADS 3) as ACR-TIRADS 3, specificity and number of possibly avoided FNAs (28.6%) increased, and the number of FN was the same. Similar results were shown by Sun Huh et al¹⁶. These data suggest a higher FNA threshold for EU-TIRADS 3 category can safely increase the method performance and demonstrate similarity between ACR and EU-TIRADS when using the same FNA threshold.

Previous retrospective studies^{17-19,33} with a large number of nodules included, mostly surgical series, have tried to estimate the efficacy of the different US classification systems. However, as shown by Yang¹⁵, retrospective review and re-classification of nodules lead to overestimated specificities and underestimated the unnecessary biopsies rates compared to prospective US assessments. A large prospective Italian study²⁰ involving 502 thyroid nodules

demonstrated sensitivity and specificity of 83.3% (95%CI 67.2-93.6%) and 56.2% (95%CI 51.6-60.8%), respectively, for ACR-TIRADS and 86.1% (95%CI 70.5-95.3%) and 32.0% (95%CI 27.8-36.4%), respectively, for EU-TIRADS. The estimated number of FNAs that could be safely avoided in each method was 53.4%(n=268) using ACR-TIRADS and 30.7%(n=154) for EU-TIRADS. Thus, specificity and number of possibly avoided FNAs of ACR-TIRADS were much higher than our results; however, the size of the nodules was not clear in that study. It is remarkable, still, that we could avoid almost 30% of FNAs in our sample composed predominantly of large nodules (>2.5cm).

We found the best performance of both US systems when, hypothetically, FNA would be indicated only in highly suspicious nodules (ACR or EU-TIRADS 5) and/or in the presence of lymphadenopathy. A much higher specificity, PPV and FNAs possibly avoided were demonstrated. Using that last criterion, the number of unnecessary FNAs has been dramatically reduced for ACR-TIRADS (from 71.3% to 8.3%) and even more for EU-TIRADS (from 80.9% to 4.4%), with only one FN found in each classification. Despite the exclusion of indeterminate nodules for the main analysis, and the fact that all malignancies in this study were classical PTC, the results presented here show we are overdoing FNAs, and we should reassess our current recommendations.

Our study has the strength of being prospective, with standardized criteria to indicate FNAs (nodules > 1cm) and a real-time examination of nodules. Some limitations are also found, first, owing to being performed in a single center and all US examinations were taken by the same experienced radiologist, the inter-observer variation was not assessed. Despite the inter-observer agreement being fair to moderate for all systems, the agreement on FNA indications based on RSSs was substantially better^{6,34,35}. Second, although we have made some comparisons between clinical and US features of benign and malignant cases, our sample's limited number of malignant nodules may have influenced those analyses.

In conclusion, the number of possibly avoided FNAs for both ACR-TIRADS and EU-TIRADS was lower than expected. The best performance of both US systems was found when indicating FNA, hypothetically, only in highly suspicious nodules and/or in the presence of lymphadenopathy. Regarding clinical factors, we found

a tendency of higher age and bigger nodules to be presented as benign. These data suggest that more prospective studies are needed for redefining the best criteria for FNA and the usefulness of nodule size for selection.

REFERENCES

1. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-2356. doi:10.1056/NEJMcp1415786
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules a review. *JAMA*. 2018;319(9):919-924. doi:10.1001/jama.2018.0898
3. Kim EK, Cheong SP, Woung YC, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687-691. doi:10.2214/ajr.178.3.1780687
4. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A Al, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-1263. doi:10.1210/jc.2013-2928
5. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748-1751.
6. Russ G, Trimboli P, Buffet C. The new era of TIRADSs to stratify the risk of malignancy of thyroid nodules: strengths, weaknesses and pitfalls. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):1-21. doi:10.3390/cancers13174316
7. Trimboli P, Durante C. Ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule: between lights and shadows, we are moving towards a new era. *Endocrine*. 2020;69(1):1-4. doi:10.1007/s12020-020-02196-6
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines

Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020

9. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-237.

10. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi:10.1016/j.jacr.2017.01.046

11. de Macedo BM, Izquierdo RF, Golbert L, Meyer ELS. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS), and ultrasonographic classification of the American thyroid association (ATA) in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):131-138. doi:10.20945/2359-3997000000018

12. Lauria Pantano A, Maddaloni E, Briganti SI, et al. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):595-603. doi:10.1530/EJE-18-0083

13. Castellana M, Grani G, Radzina M, et al. Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):255-264. doi:10.1530/EJE-20-0204

14. Magri F, Chytiris S, Croce L, et al. Performance of the ACR TI-RADS and EU TI-RADS scoring systems in the diagnostic work-up of thyroid nodules in a real-life series using histology as reference standard. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):521-528. doi:10.1530/EJE-20-0682

15. Yang GE, Na DG. Impact of the ultrasonography assessment method on the malignancy risk and diagnostic performance of five risk stratification systems in thyroid nodules. *Endocrine*. 2022;75(1):137-148.

16. Huh S, Lee HS, Yoon J, et al. Diagnostic performances and unnecessary US-FNA rates of various TIRADS after application of equal size thresholds. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. doi:10.1038/s41598-020-67543-z
17. Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X 'Sara,' et al. A direct comparison of the ATA and TIRADS Ultrasound scoring systems. *Endocr Pract.* 2019;25(5):413-422. doi:10.4158/ep-2018-0369
18. Xu T, Wu Y, Wu RX, et al. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for cancer risk determination. *Endocrine.* 2019;64(2):299-307. doi:10.1007/s12020-018-1817-8
19. Koc AM, Adıbelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol.* 2020;133(November). doi:10.1016/j.ejrad.2020.109390
20. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95-102. doi:10.1210/jc.2018-01674
21. Campos R de O, Barreto I dos S, Maia LR de J, et al. Iodine nutritional status in Brazil: A meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(1):13-22. doi:10.1590/2359-3997000000004
22. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500
23. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J, eds. *World Health Organization Classification Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
24. Garber JR, Papini E, Frasoldati A, et al. American Association of Clinical Endocrinology And Associazione Medici Endocrinologi Thyroid Nodule Algorithmic Tool. *Endocr Pract.* 2021;27(7):649-660.

doi:10.1016/j.eprac.2021.04.007

25. Angell TE, Maurer R, Wang Z, et al. A Cohort Analysis of Clinical and Ultrasound Variables Predicting Cancer Risk in 20,001 Consecutive Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5665-5672. doi:10.1210/jc.2019-00664
26. Varshney R, Forest VI, Mascarella MA, et al. The Mcgill thyroid nodule score-does it help with indeterminate thyroid nodules? *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;44(February):1-5. doi:10.1186/s40463-015-0058-6
27. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926-935. doi:10.1001/jama.2015.0956
28. Abbasgholizadeh P, Naseri A, Nasiri E, Sadra V. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res.* 2021;14(1):1-11. doi:10.1186/s13044-021-00117-x
29. Rotondi M, Gropelli G, Croce L, et al. Patients with chronic autoimmune thyroiditis are not at higher risk for developing clinically overt thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(3):317-323. doi:10.1530/EJE-20-0350
30. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, et al. The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):735-742. doi:10.1111/cen.12348
31. Layfield LJ, Cibas ES, Baloch Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: A review of the National Cancer Institute state of the science symposium. *Cytopathology.* 2010;21(2):75-85. doi:10.1111/j.1365-2303.2010.00750.x
32. Strieder DL, Cristo AP, Zanella AB, et al. Using an ultrasonography risk stratification system to enhance the thyroid fine needle aspiration performance. *Eur J Radiol.* 2022;150(110244).
33. Kim PH, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic performance of four ultrasound risk stratification systems: A systematic review

and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30(8):1159-1168. doi:10.1089/thy.2019.0812

34. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018;7(1):1-7. doi:10.1530/EC-17-0336

35. Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE, et al. Interobserver variability of sonographic features used in the American college of radiology thyroid imaging reporting and data system. *Am J Roentgenol*. 2018;211(1):162-167. doi:10.2214/AJR.17.19192

Table 1. Description of EU-TIRADS and ACR-TIRADS, including each classification malignancy estimated risk and threshold to indicate FNA-US^{a,b}

ACR-TIRADS 2017	FNA-US Indication	EU-TIRADS 2017	FNA-US Indication
ACR-TIRADS 1 (benign) -Risk 2%	Not indicated	-	-
ACR-TIRADS 2 (not suspicious) -Risk up to 2%	Not indicated	EU-TIRADS 2 (benign) - Risk near 0%	Not indicated
ACR-TIRADS 3 (mildly suspicious) - Risk up to 5%	if ≥ 2.5cm	EU-TIRADS 3 (low risk) - Risk 2-4%	if ≥ 2.0cm
ACR-TIRADS 4 (moderately suspicious) - Risk between 5-20%	if ≥ 1.5cm	EU-TIRADS 4 (intermediate risk) - Risk 6-17%	if ≥ 1.5cm
ACR-TIRADS 5 (highly suspicious) - Risk higher than 20%	if ≥ 1.0cm	EU-TIRADS 5 (high risk) - Risk 26-87%	if ≥ 1.0cm

TIRADS, Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS, American College of Radiology TIRADS; EU-TIRADS, European TIRADS

^aFor the study analysis, we considered the nodules that did and did not meet the criteria for FNA-US as test positivity and test negativity, respectively

^bLymphadenopathy is also a criteria to indicate FNA-US

Table 2. Clinical and ultrasonographic features of included patients and nodules with a definitive result of benign or malignant

	Patient characteristics (n=149)		
	Benign (n= 139)	Malignant (n=10)	Total (n=149)
Female, N(%)	122(87.8)	7(70.0)	129(86.6)
Age in years (mean, SD)	55.5(± 14.4)	48.3(±11.3)	55.0(±14.2)
Two or more nodules, N(%)	101(72.6)	6(60.0)	107(71.8)
Hypothyroidism, N(%)	17(12.2)	2(20.0)	19(12.7)
BMI kg/m ² (mean, SD)	29.1(±5.6)	29.5(±4.6)	29.2(±5.6)
TSH mUI/ml (median 25-75)	1.38(0.87-2.33)	2.06(1.08-3.12)	1.42(0.9-2.3)
Positive TPOAb, N(%) ^{*a}	15(18.2)	5(71.4)	20(22.5)
	Nodule characteristics		
	Benign (n= 157)	Malignant (n=11)	Total (n=168)
Size, cm (median p25-p75)	2.8 (2.0-4.2)	2.0(1.7-2.9)	2.6(1.9-4.0)
Composition, N(%)			
Solid	101(64.3)	10(90.1)	111(66.0)
Mixed cystic and solid	51(32.5)	1(9.0)	52(31.0)
Spongiform	4(2.5)	0	4(2.4)
Echogenicity			
Iso/hyperechoic	106(67.5)	4(36.3)	110(65.5)
Hypoechoic*	51(32.5)	7(63.6)	58(34.5)
Margins, N(%)			
Regular	91(58.0)	1(9.0)	92(54.7)
Lobulated (micro and macrolobulated)	66(42.0)	6(54.5)	72(42.8)
Irregular*	0	2(18.1)	2(1.2)

Extrathyroidal extension*	0	2(18.1)	2(1.2)
Shape taller than wide*	2(1.3)	2(18.2)	4(2.4)
Echogenic foci			
None or comet-tail	108(68.8)	0	108(64.3)
Punctate echogenic foci*	5(3.2)	9(81.8)	14(8.3)
Macrocalcification	42(26.7)	4(36.3)	46(27.3)
Peripheral calcification	5(3.2)	0	5(2.9)
Lymphadenopathy*	1(0.6)	5(45.4)	6(3.6)
ACR TIRADS, N(%)			
1	4(2.5)	0	4(2.4)
2	22(14.0)	0	22(13.0)
3	34(21.6)	0	34(20.2)
4	85(54.1)	2(18.1)	87(51.8)
5	12(7.6)	9(81.8)	19(11.3)
EU TIRADS, N(%)			
2	7(4.4)	0	7(4.1)
3	94(59.9)	2(18.2)	96(57.1)
4	50(31.8)	0	50(29.7)
5	6(3.8)	9(81.8)	15(8.9)

BMI: body mass index; TSH: thyroid stimulating hormone; TPOAb: thyroid peroxidase antibody; TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS: American College of Radiology TIRADS; EU-TIRADS: European TIRADS

*Chi-square test, $p \leq 0.05$

^aTPOAb data were available for only 89 patients, 82 in the benign group and 7 in the malignant group. The frequencies and statistical test shown are based on these denominators.

Table 3. Matched results of TIRADS categories with final cytological and histological results

	Cytology							
	N	Bethesda I N(%)	Bethesda II N(%)	Bethesda III N(%)	Bethesda IV N(%)	Bethesda V N(%)	Bethesda VI N(%)	
ACR-TIRADS	1	4	4(2.7)					
	2	23	1(16.7)	22(14.8)				
	3	39		34(22.8)	5(38.5)			
	4	96	4(66.6)	78(52.3)	5(38.5)	6(85.7)	1(100.0)	2(20.0)
	5	24	1(16.7)	11(7.4)	3(23.0)	1(14.3)		8(80.0)
EU-TIRADS	2	7		7(4.7)				
	3	104	3(50.0)	94(63.1)	5(38.5)			2(20.0)
	4	56	2(33.3)	42(28.2)	5(38.5)	6(85.7)	1(100.0)	
	5	19	1(16.7)	6(4.0)	3(23.0)	1(14.3)		8(80.0)
	Total	186	6	149	13	7	1	10
Histology								
	Benign	18		10(6.7)	3(23.0)	4(57.1)	1(100.0)	
	Malignant	11				1(14.3)		10(100.0)

TIRADS, Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS, American College of Radiology TIRADS; EU-TIRADS, European TIRADS

Table 4. Capacity to discriminate between benign and malignant nodules of ACR and EU-TIRADS

	Benign (n=157)	Malignant (n=11)	Total (n= 168)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	FN N(%)	Possibly avoided FNAs N(%)
ACR-TIRADS									
FNA indicated, N(%)	112(71.3)*	11(100.0)	123(73.2)	100.0 (100-100.0)	28.7 (21.6-35.7)	8.9 (3.9-14.0)	100.0 (100-100.0)	0(0.0)	45(26.7)*
EU-TIRADS									
FNA indicated, N(%)	127(80.9)*	10(90.1)	137(81.5)	90.9 (73.9-99.9)	19.1 (13.0-25.3)	7.3 (2.9-11.7)	96.8 (90.6-100.0)	1(9.1)	30(17.8)*
Modified EU-TIRADS									
FNA indicated, N(%)	109(69.4)	10(90.1)	119(70.8)	90.9 (73.9-99.9)	30.6 (23.4-37.8)	8.4 (3.4-13.4)	98.0 (93.0-99.8)	1(9.1)	48(28.6)
Highly Suspicious ACR-TIRADS/ Lymphadenopathy									
FNA indicated, N(%)	13(8.3)	10(90.1)	23(13.7)	90.9 (73.9-99.9)	89.8 (84.5-95.0)	43.5 (23.2-63.7)	98.1 (97.4-99.9)	1(9.1)	144(85.7)
Highly Suspicious EU-TIRADS/ Lymphadenopathy									
FNA indicated, N(%)	7(4.4)	10(90.1)	17(10.1)	90.9 (73.9-99.9)	95.5 (92.3-98.8)	58.8 (35.4-82.2)	99.3 (98.0-100.0)	1(9.1)	150(89.3)

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; ACR-TIRADS: American College of Radiology TIRADS; EU-TIRADS: European TIRADS; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; FN: false negative; FNA: fine needle aspiration

*McNemar test: ACR-TIRADS vs EU-TIRADS, p=0.014

FIGURES

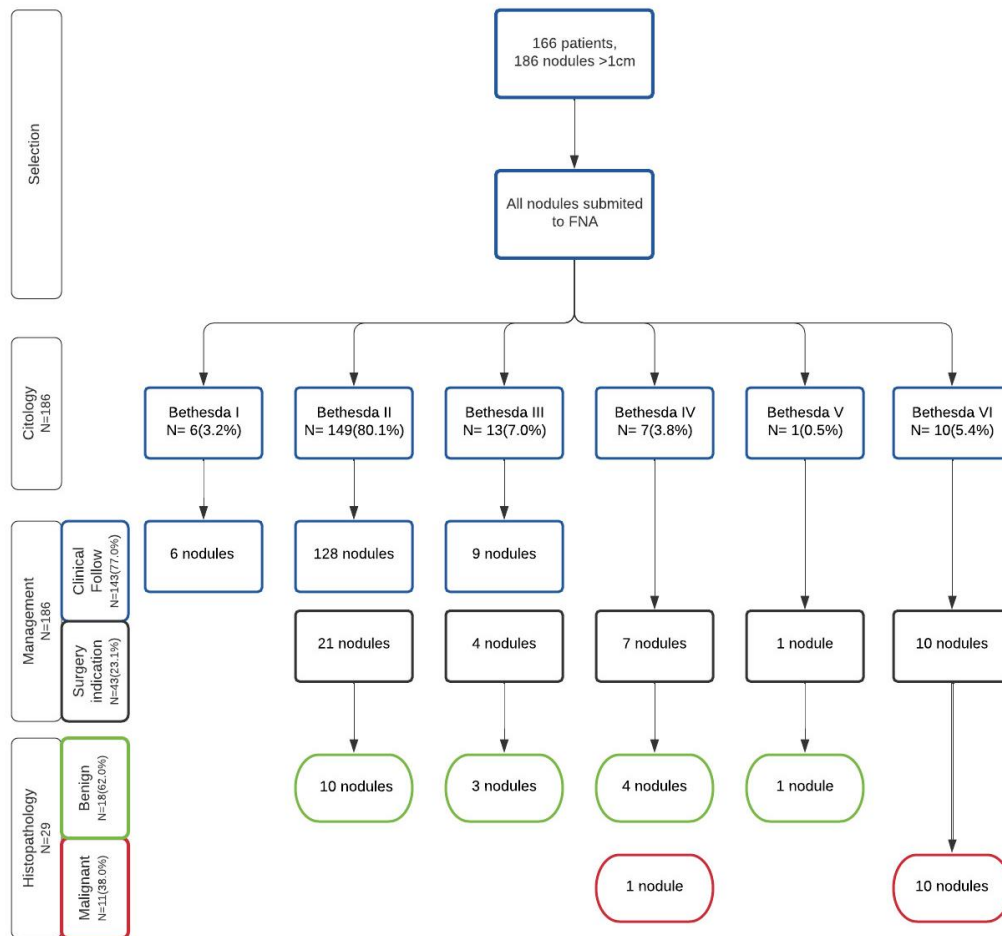


Figure 1. Diagram of thyroid nodules selection, results of cytology according to Bethesda system, and, when available, histopathology results after surgery. Of all 186 nodules, 168 (149 patients) had a reference standard diagnosis of benign or malignant, either by cyto or histology.

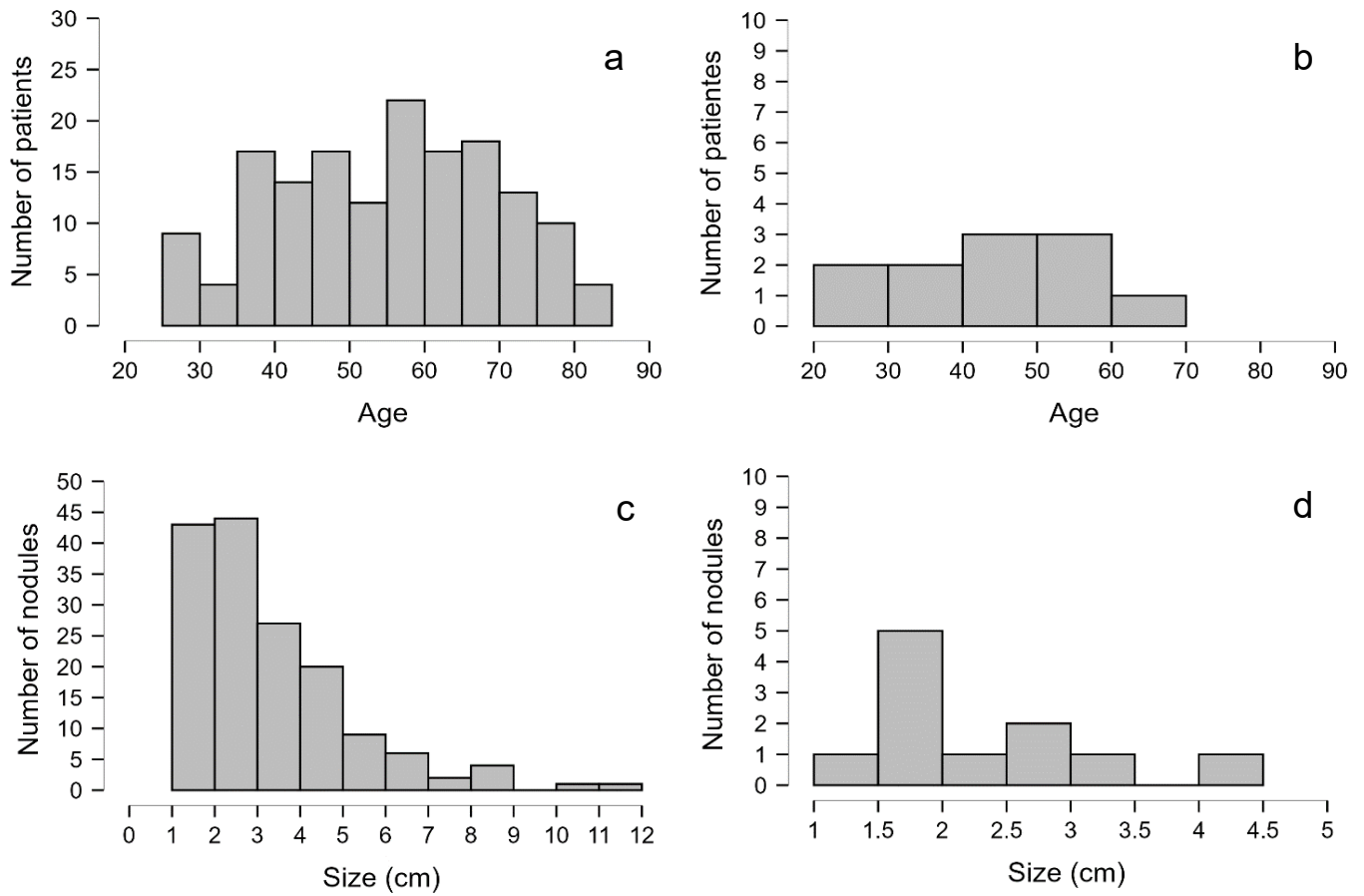


Figure 2. Distribution of age and size between benign and malignant nodules. a and b distribution of age between patients with benign and malignant nodules, respectively. c and d distribution of size between benign and malignant nodules, respectively.

5. CONCLUSÕES

Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de câncer (5,9%) semelhante à estimada na literatura. A mediana de tamanho nodular foi de 2,6cm (1,9-4,0), maior do que o já relatado previamente na literatura, com uma porção significativa de nódulos benignos (40,8%) medindo entre 2,5 e 5,0cm. A maioria dos nossos pacientes (71,8%) tinha dois ou mais nódulos. A média de idade foi de 55 anos ($\pm 14,2$), e não houve paciente com mais de 70 anos com diagnóstico de câncer. A única característica clínica estatisticamente associada à malignidade foi a positividade do anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO). No entanto, faz-se a ressalva de que essa característica foi avaliada em apenas 89 pacientes (59,7%) da nossa amostra.

As características ultrassonográficas associadas isoladamente à malignidade foram hipoecogenicidade, margens irregulares ou presença de extensão extratireoidiana, nódulos mais altos que largos, presença de focos ecogênicos puntiformes e linfadenopatia. Em relação aos sistemas de classificação ultrassonográfica, observou-se taxa de malignidade de 0% no ACR-TIRADS 1-3, 2,2% no ACR-TIRADS 4 e 42,8% no ACR-TIRADS 5; enquanto no EU-TIRADS, a taxa de malignidade foi de 0% no EU-TIRADS 2, 2,0% no EU-TIRADS 3; 0% no EU-TIRADS 4 e 60,0% no EU-TIRADS 5.

Como esperado, ACR e EU-TIRADS mostraram boa sensibilidade e VPN em nosso estudo, mas ambos os sistemas apresentaram uma taxa de especificidade muito baixa, demonstrado pelo grande número de nódulos benignos submetidos à PAAF-US. No geral, o ACR-TIRADS indicou menos PAAFs desnecessárias do que o EU-TIRADS, resultando em PAAFs possivelmente evitadas de 26,7% e 17,8%, respectivamente. Este número é

menor que o já relatado na literatura, e acreditamos que essa diferença se deva ao maior tamanho dos nódulos encontrados no nosso estudo e à metodologia prospectiva em pacientes submetidos à ecografia para avaliação de nódulos de tireoide em centro terciário.

Decidimos também calcular o desempenho do EU-TIRADS utilizando um ponto de corte diferente para a PAAF-US na categoria de baixo risco (EU-TIRADS 3); ou seja, onde antes o sistema indicava PAAF-US a partir de 2,0cm, aumentamos o ponto de corte para 2,5cm, sendo este semelhante ao usado pela classificação ACR-TIRADS 3. Utilizando o "EU-TIRADS modificado" houve melhora da especificidade e aumento do número de PAAFs possivelmente evitadas (de 17,8% para 28,6%), sem aumento no número de falsos negativos. Nossos dados sugerem, portanto, que um ponto de corte para PAAF de 2,5cm na categoria EU-TIRADS 3 pode melhorar com segurança a *performance* do método.

O melhor desempenho de ambos os sistemas ultrassonográficos foi encontrado quando, hipoteticamente, a PAAF-US seria indicada apenas em nódulos altamente suspeitos (ACR ou EU-TIRADS 5) e/ou na presença de linfadenopatia. Um aumento expressivo na especificidade e no número de PAAFs possivelmente evitadas foram demonstrados. Com esse último critério, o número de PAAFs desnecessárias foi reduzido de 112 (71,3%) para 13 (8,3%) com o ACR-TIRADS e de 127 (80,9%) para 7 (4,4%) com o EU-TIRADS, com apenas um falso negativo encontrado em cada classificação. Embora os nódulos não diagnósticos e indeterminados tenham sido excluídos da análise principal, estes resultados nos levam ao questionamento de que, mesmo com a evolução das classificações TIRADS, podemos estar ainda indicando número excessivo

de PAAF-US. Nesse sentido, a avaliação prospectiva e criteriosa do ponto de corte do tamanho dos nódulos, bem como o papel das características clínicas na seleção dos nódulos de baixa e moderada suspeição ultrassonográfica para as punções ainda é fundamental. Entretanto, é necessário ressaltar que evitar cerca de 30% das PAAF-US em uma amostra predominantemente composta por nódulos volumosos e em pacientes com doença multinodular é um resultado importante.

Este estudo teve como pontos positivos o fato de ser prospectivo, com critério padronizado para realização de PAAF-US de nódulos de tireoide e uma avaliação ultrassonográfica em tempo real (e não retrospectiva) dos nódulos incluídos. Na nossa opinião, a comparação entre sistemas ultrassonográficos se torna muito mais confiável na presença destes fatores. Entretanto, tivemos algumas limitações, incluindo a avaliação ultrassonográfica realizada por apenas um radiologista experiente. Sabemos que a US é um exame dependente do operador, podendo existir uma variabilidade interobservador que impactaria nos resultados. Por fim, embora tenhamos feito algumas comparações entre características clínicas e ultrassonográficas de casos benignos e malignos, o número limitado de pacientes com câncer pode ter influenciado nessas análises.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Avaliação Molecular da doença nodular da tireoide”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA (Parecer N° 1.589.295, CAAE 53201915.0.0000.5345). A ideia original deste projeto é aprofundar a avaliação de nódulos de tireoide com técnicas de diagnóstico molecular, associadas às características clínicas e ultrassonográficas.

Com o prosseguimento do estudo e inclusão de novos pacientes com DNT, bem como a obtenção de mais resultados histopatológicos de pacientes com indicação cirúrgica por citologia indeterminada, e com a provável inclusão de pacientes com outras variantes do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e de outros tipos de carcinoma diferenciado de tireoide (carcinoma folicular e de células oxifílicas), espera-se corroborar os resultados atuais. A importância da avaliação dos dados clínicos, especialmente a idade, tamanho e número de nódulos e a positividade do Anti-TPO e sua correlação com os sistemas US devem ser aprofundadas. Neste sentido, pretende-se contribuir com a atual discussão da criação de um sistema TIRADS único, com valorização de dados clínicos e a validação ou não da segurança da limitação da indicação de PAAF-US a nódulos de alta suspeição.

Futuramente, esperamos poder estabelecer uma relação entre dados clínicos e ultrassonográficos apresentados no presente trabalho com dados moleculares, que já estão em fase de aprimoramento e coleta. Assim, esse projeto tem objetivo de colaborar na avaliação de nódulos de citologia indeterminada, quando a citologia não pode descartar o câncer de tireoide e a cirurgia diagnóstica é a conduta recomendada na maioria dos nódulos. A

avaliação diagnóstica precisa, com uso racional dos recursos, ou seja, identificando adequadamente os pacientes que se beneficiarão da PAAF-US, bem como da avaliação molecular, pode evitar cirurgias desnecessárias.

7. ANEXOS

7.1. Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: **Avaliação de aspectos clínicos, ultrassonográficos, citopatológicos e moleculares na doença nodular de tireoide**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa chamada “Avaliação de aspectos clínicos, ultrassonográficos, citopatológicos e moleculares na doença nodular de tireoide”. O objetivo deste estudo é avaliar quais características podem auxiliar na diferenciação entre nódulos de tireoide benignos e malignos. Isto é importante pois os nódulos de tireoide são muito comuns, mas felizmente o câncer de tireoide é raro. Portanto, devemos selecionar quais casos devem receber devidamente o tratamento com cirurgia e quais podem ser mantidos em observação. O exame de imagem indicado nesta situação é a ultrassonografia (US) de tireoide, sendo ela capaz de mostrar detalhadamente as características dos nódulos (tamanho, cor, formato, margem, presença de calcificação, dentre outras). A partir destes dados, aliado a outras características clínicas como idade, sexo, história de câncer de tireoide na família e história de exposição à radiação, alguns pacientes devem fazer a biópsia do(s) nódulo(s) de tireoide guiada pela US. Este exame, chamado de Punção Aspirativa com Agulha Fina de Tireoide (PAAF), retira material de dentro do nódulo para ser avaliado por um médico patologista, que consegue na maioria das vezes definir se aquele nódulo é benigno ou não. Afora estes procedimentos convencionais, através do material coletado na PAAF-US também podem ser realizadas análises moleculares dos genes que estão relacionados com o desenvolvimento de câncer de tireoide. Mais estudos são necessários para avaliar o desempenho diagnóstico de todos estes exames na diferenciação entre os nódulos de tireoide benignos e malignos.

Se você concordar em participar deste estudo, será necessário ter acesso às suas informações clínicas, aos dados da sua ultrassonografia, aos resultados da sua punção aspirativa por agulha fina e aos testes moleculares. Os testes moleculares serão realizados a partir do material que será removido na sua

PAAF-US, realizada na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Será utilizado o material que sobra na agulha da sua punção, não sendo necessário realizar nenhum procedimento adicional. Toda a avaliação realizada não trará consequências para o seu diagnóstico ou tratamento, uma vez que não muda as decisões estabelecidas pelo(s) seu(s) médico(s). Nenhum dano está relacionado a essa pesquisa e não será feito nenhum exame adicional, apenas utilizado o material já coletado/puncionado. Seu médico deve ter-lhe explicado que a PAAF é um exame simples de ser realizado em ambulatório, que faz parte rotina na avaliação do nódulo. Entretanto, desconforto local no momento e após a punção, bem como pequenos hematomas podem ocorrer e são as complicações mais comuns da PAAF. Para o exame de punção, o paciente é deitado, com o pescoço estendido, limpa-se bem o local com álcool e em geral não é necessária anestesia local, mas alguns médicos e pacientes preferem fazer com anestesia. O aspirado é coletado usando uma agulha e uma seringa (o mesmo material usado para coleta de sangue). A necessidade de punção será indicada por seu médico e os resultados desta pesquisa não mudarão a conduta médica.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Sua participação é voluntária. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios, especialmente em relação ao seu atendimento no hospital. Você será contatado apenas no momento do convite à participação nesta pesquisa, e os dados coletados nesta pesquisa poderão ser utilizados em eventuais pesquisas futuras.

Caso aceite participar, pediremos a sua assinatura ao final deste termo. **Portanto, a assinatura deste termo assegurará que poderemos coletar seu material biológico (parte da citologia da punção de tireoide) e levá-lo ao Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre para iniciarmos a pesquisa.**

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e da pesquisa permanecerão

confidenciais. Os dados serão utilizados apenas pela equipe do estudo e autoridades regulatórias da área da saúde. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Eu, _____ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores que entraram em contato comigo certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, poderei entrar em contato com a Dra. Lenara Golbert (51.3214.8181/9982-4253), investigadora principal e/ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (telefone 3214-8571, Av. Independência, 155 – 6º andar – HDVS-Porto Alegre -RS, e-mail cep@santacasa.tche.br).

Ao assinar abaixo, você confirma que leu as afirmações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os procedimentos do estudo, que teve a oportunidade de fazer perguntas, que está satisfeito com as explicações fornecidas e que decidiu participar voluntariamente deste estudo. Uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido será entregue a você e outra via será arquivada pelo investigador principal

Nome sujeito de pesquisa (letra de forma)

Assinatura do sujeito de pesquisa

Data: _____

7.2. Parecer do comitê de ética da UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de aspectos clínicos, ultrassonográficos, citopatológicos e moleculares na doença nodular de tireoide **Pesquisador:** Lenara Golbert **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 29368320.0.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.835.839

Apresentação do Projeto:

Os campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram preenchidos com base no documento "PB Informações Básicas do Projeto".

A Doença Nodular da Tireoide é uma condição clínica muito frequente, podendo atingir cerca de 2/3 da população quando avaliada por ultrassonografia, necessitando avaliação específica para descartar a presença do carcinoma da tireoide. Representa um desafio para os clínicos, em especial nos casos de citologia indeterminada, em que os métodos diagnósticos disponíveis não definem a natureza do nódulo. O manejo dos nódulos tireoidianos requer um exame ultrassonográfico (US) e posterior punção aspirativa com agulha fina guiada pela US (PAAF-US) para análise da citologia, método de escolha para verificação da natureza dos nódulos tireoidianos e seleção dos casos para tratamento cirúrgico. Vários sistemas de classificação ultrassonográfica têm sido propostos para otimizar a seleção de nódulos que necessitam prosseguir na investigação diagnóstica. Dados prospectivos sobre a acurácia e segurança destes sistemas ainda são incipientes em nosso meio. Em aproximadamente 20 - 25% das PAAF-US de nódulos de tireoide, a citologia não pode descartar o câncer de tireoide, ou por material insuficiente ou pela citologia indeterminada. Atualmente a cirurgia diagnóstica é a conduta recomendada na maioria dos nódulos com citologia

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

indeterminada, podendo ser evitada se a avaliação pré-operatória estabelecer com confiabilidade o diagnóstico de lesão benigna. A indicação cirúrgica para fins diagnósticos aumenta o risco de comorbidades aos pacientes e gera maiores custos. Ainda, o diagnóstico pré-operatório indeterminado pode acarretar planejamento cirúrgico inadequado em pacientes com câncer de tireoide, levando à necessidade de cirurgia adicional. O desenvolvimento da medicina de precisão vem modificando o manejo dos nódulos de citologia indeterminada, através da avaliação de mutações, bem como a expressão de genes envolvidos na tumorigênese tireoidiana. A avaliação molecular pode ser realizada no material proveniente da PAAF-US, aumentando a acurácia e fornecendo importantes informações diagnósticas. Recentemente, foram propostos painéis de testes moleculares para diferenciação dos nódulos benignos dos malignos. Apesar de alguns destes testes estarem disponíveis para uso clínico, sua avaliação dá-se somente através de envio das amostras para análise nos referidos laboratórios detentores das patentes nos Estados Unidos, limitando de maneira importante a acessibilidade aos mesmos e impedindo a reprodutibilidade dos resultados na realidade brasileira. A redução dos custos das análises moleculares e a evolução da medicina personalizada em nosso meio, são realidade verificada nos últimos anos em laboratórios de todo o Brasil. Frente ao exposto, o objetivo do presente projeto é avaliar os aspectos clínicos, ultrassonográficos, citopatológicos e moleculares na doença nodular de tireoide e correlacioná-los com o risco de malignidade dos nódulos, visando definir a sua viabilidade e custoefetividade de implantação nos laboratórios brasileiros, permitindo a sua utilização na rotina clínica. A classificação mais precisa dos nódulos tireoidianos permitirá reduzir os procedimentos diagnósticos e encaminhamentos cirúrgicos desnecessários, buscando uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes e a desoneração do Sistema Único de Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os aspectos clínicos, ultrassonográficos, citopatológicos e moleculares na doença nodular de tireoide e correlacioná-los com o risco de malignidade dos nódulos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos associados a este projeto de pesquisa são mínimos, visto que o protocolo não modifica a prática de investigação da doença nodular de tireoide bem como seu tratamento, mantendo as condutas da equipe assistente, de acordo com as recomendações atuais (literatura médica, especialmente consensos). Os possíveis riscos do projeto limitam-se a quebra de sigilo, mas conforme Declaração de Confidencialidade do sujeito de pesquisa, asseguramos que a confidencialidade será resguardada pela equipe envolvida na condução do projeto de pesquisa e que em nenhum momento a identidade será revelada, conforme disposto na Resolução 466/2012 seus complementares, e demais normas legislativas vigentes.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Benefícios:

A classificação mais precisa dos nódulos tireoidianos permitirá reduzir os procedimentos diagnósticos e encaminhamentos cirúrgicos desnecessários, buscando uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes e a desoneração do Sistema Único de Saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de segunda versão de projeto, encaminhada após a emissão de Parecer Consubstanciado emitido pelo CEP/UFCSPA em 21/05/2020. A pesquisadora responsável encaminhou o projeto reformulado após um período de 12 meses, ao invés de 30 dias conforme procedimento indicado para encaminhamento de Carta Resposta ao CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Recomenda-se que a pesquisadora, para a submissão de projetos futuros, observe as seguintes orientações:

1. Revisar atentamente todos os pedidos de correção para que todas as alterações tenham sido, de fato, feitas;
2. Observar que a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) recomenda que o encaminhamento de Carta Resposta ao CEP seja feito até 30 dias após o recebimento do parecer substanciado. Nesse sentido, solicita-se à pesquisadora o atendimento a esta recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de resposta ao Parecer Consubstanciado No 4.041.329, emitido pelo CEP/UFCSPA em 21/05/2020.

Observou-se que a pesquisadora atendeu adequadamente as solicitações feitas no parecer supracitado. Contudo, na versão corrigida do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), notou-se o uso equivocado do termo "cópia" no seguinte trecho: "Uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido será entregue a você e outra cópia será arquivada pelo investigador principal."

Com base no entendimento de que o uso da palavra "cópia" configura-se como erro de revisão e de que não se configuram óbices éticos, recomenda-se à pesquisadora:

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245	
Bairro: Sarmento	CEP: 90.050-170
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804	E-mail: cep@ufcspa.edu.br

1. Encaminhar via emenda na Plataforma Brasil a versão corrigida do TCLE, devidamente identificada comotal, substituindo o trecho acima por:

"Uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido será entregue a você e outra via será arquivada pelo investigador principal."

2. Realizar o encaminhamento da emenda em prazo de até 30 dias, incluindo no campo "Justificativa daEmenda" a necessidade de correção do TCLE e o motivo pelo qual a segunda versão do projeto somente foi encaminhada ao CEP/UFCSPA após um período de 12 meses.

Ressalta-se que os procedimentos acima serão observados na análise de documentos futuros relacionados ao projeto, incluindo os relatórios parciais que devem ser encaminhados anualmente, considerando a extensão do estudo.

A pesquisa tem cronograma válido até 01/12/2027.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1544607.pdf	15/06/2021 11:57:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projetonodulo_de_tireoide.pdf	15/06/2021 11:56:18	Lenara Golbert	Aceito

Página 04 de

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	15/06/2021 11:54:23	Lenara Golbert	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	15/06/2021 11:53:52	Lenara Golbert	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/06/2021 11:53:32	Lenara Golbert	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Declaração de Instituição e Infraestrutura	anexo4_termo_anuencia_responsavel_local_pesquisaLenara.pdf	15/06/2021 11:53:02	Lenara Golbert	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	15/06/2021 11:51:03	Lenara Golbert	Aceito
Outros	termo_entrega_relatorio.pdf	16/04/2020 17:43:04	Lenara Golbert	Aceito
Outros	Justificativa_emenda.pdf	16/04/2020 17:38:11	Lenara Golbert	Aceito
Outros	inscricaoCEPSantaCasa.pdf	04/02/2020 13:14:28	Lenara Golbert	Aceito
Outros	formulario_autorizacao_chefia.pdf	04/02/2020 13:12:04	Lenara Golbert	Aceito
Outros	declaracao_uso_dados_prontuario.pdf	04/02/2020 13:08:50	Lenara Golbert	Aceito
Outros	Declaracao_isencao_onus.pdf	04/02/2020 13:08:15	Lenara Golbert	Aceito
Outros	declaracao_confidencialidade.pdf	04/02/2020 13:07:22	Lenara Golbert	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_compromisso_materialbiologico.pdf	03/02/2020 21:06:10	Lenara Golbert	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Avaliacaodeaspectosclnicosultrassonograficoscitopatologicosemoleculares_tireoide.pdf	03/02/2020 20:50:11	Lenara Golbert	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEprojeto_nodulo_tireoide.pdf	03/02/2020 20:49:35	Lenara Golbert	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245**Bairro:** Sarmento**CEP:** 90.050-170**UF:** RS**Município:** PORTO ALEGRE**Telefone:** (51)3303-8804**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

PORTO ALEGRE, 08 de Julho de 2021

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br