



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

**RICARDO LUIZ COSTANTIN DELFIM**

**UMA NOVA PROPOSTA PARA *THYROID IMAGING*  
*REPORTING AND DATA SYSTEM (TIRADS)*: Correlação  
entre Achados Ultrassonográficos e o Sistema de  
Classificação Citológica Bethesda**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

**Rio de Janeiro**

**2015**

**Ricardo Luiz Costantin Delfim**

**UMA NOVA PROPOSTA PARA *THYROID IMAGING REPORTING***

***AND DATA SYSTEM (TIRADS):* Correlação entre Achados**

**Ultrassonográficos e o Sistema de Classificação Citológica**

**Bethesda**

I.Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina (Endocrinologia), da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

**Orientador:** Prof.<sup>a</sup> Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Rio de Janeiro

2015

**Ricardo Luiz Costantin Delfim**

## ERRATA

DELFIN, Ricardo Luiz Costantin. **Uma nova proposta para *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)***: Correlação entre Achados Ultrassonográficos e o Sistema de Classificação Citológica Bethesda. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina – Área de concentração: Endocrinologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

<i>Folha</i>	<i>Parágrafo</i>	<i>Linha</i>	<i>Onde se lê</i>	<i>Leia-se</i>
84	11	14	< 2 mm	< 1 mm
84	12	15	2 mm	1 mm

**UMA NOVA PROPOSTA PARA *THYROID IMAGING REPORTING***

***AND DATA SYSTEM (TIRADS):* Correlação entre Achados**

**Ultrassonográficos e o Sistema de Classificação Citológica**

**Bethesda**

II. Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina (Endocrinologia), da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Aprovada por:

---

Presidente, Prof. Dr. Mario Vaisman

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Flávia Lucia da Conceição

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Elise Tchic Tonomura

## AGRADECIMENTOS

*A Marcelle, Vinícius e Eduarda pelo apoio, paciência e compreensão, que foram determinantes na conclusão deste objetivo tão importante para mim.*

*Aos meus pais, Ethewaldo (in memoriam) e Norma pela educação, amor e exemplo que são para mim, influenciando na formação do meu caráter. Em especial a minha mãe, sempre preocupada com a conclusão do meu mestrado.*

*Aos meus irmãos Luiz Eduardo e Ana Lúcia por estarem ao meu lado.*

*A Eliana Rosa da Fonseca pela boa vontade em me fornecer artigos e me ajudar na confecção da minha dissertação.*

*Ao staff do Setor de Endocrinologia, em especial ao chefe do Serviço de Endocrinologia do HCFF, Mario Vaisman, e à minha orientador Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, pelo pronto acolhimento e aceitação do meu pedido de mestrado, gerando uma integração entre especialidade afins, em um ambiente onde a amizade e a cordialidade emanam, proporcionando condições ideais para a prática médica e acadêmica.*

*Um especial agradecimento à minha orientadora Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira pela sua dedicação, perseverança e determinação, e que somados ao carinho dispensado a todos os seus alunos, foram fundamentais para conclusão dessa árdua jornada.*

*E a Deus por me dar forças e perseverança para enfrentar mais um grande desafio.*

**Ricardo Luiz Costantin Delfim**

DELFIM, Ricardo Luiz Costantin. **Uma nova proposta para *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)***: Correlação entre Achados Ultrassonográficos e o Sistema de Classificação Citológica Bethesda. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina – Área de concentração: Endocrinologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

O presente estudo objetivou avaliar o risco de malignidade de diferentes achados ultrassonográficos de nódulos tireoidianos (TNs), de acordo com o Sistema de Classificação Bethesda, para citopatologia tireoidiana, e propor uma nova classificação para *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)*.

Um estudo retrospectivo caso-controle foi realizado. No grupo “casos” foi incluído os nódulos com categoria V (n=115) ou VI (n=84) da classificação citopatológica Bethesda, todos com histopatologia confirmatória. No grupo “controle” foi incluído 1174 nódulos classificados como categoria II. Um escore foi criado, após regressão logística binária, e diferentes pesos foram dados para cada achado de acordo com a sua associação com risco de malignidade. Uma curva ROC (*Receiver operating Characteristics*) foi criada para detectar qual ponto do escore tinha melhor sensibilidade e especificidade para associação com malignidade.

Cinco achados foram positivamente associados com malignidade e receberam peso +1 no escore proposto, enquanto fatores independentes receberam peso +2 (composição sólida, fluxo predominantemente central, foco hiperecogênico, hipoecogenicidade [qualquer grau], hipoecogenicidade  $\geq$  moderada [ecogenicidade similar o menor que a da musculatura adjacente]). Microcalcificação e margem irregular/ microlobulada receberam peso +3, pelos seus maiores valores de *odds ratios* ( $> 10,0$ ). Achados negativamente associados receberam peso -2 ou -1. O grupo “casos” apresentou escore mais elevado do que o “controle” ( $8,8 \pm 3,2$  vs.  $2,6 \pm 2,5$ ;  $p < 0.001$ ). O escore -1,5 mostrou ter alta sensibilidade e especificidade, entretanto o ponto de corte de +2,5 (sensibilidade: 97,4%; especificidade: 48,4%) foi aplicado para a transição entre TIRADS 3 e 4. O ponto de corte +9,0 foi selecionado como transição entre TIRADS 4 e 5, e o ponto +5,5 entre TIRADS 4 A e 4 B. A frequência de

malignidade foi de 0% para TIRADS 2; 1,4% para o 3; 7,8% para o 4 A; 35,3% para o 4 B e 84,7% para TIRADS 5.

Em conclusão, a nova proposta para TIRADS quantifica positiva e negativamente os achados ultrassonográficos, por pesos diferentes, e se relaciona adequadamente com risco de malignidade.

Palavras-chave: Nódulos tireoidianos, câncer de tireoide, Ultrassonografia, *Thyroid Imaging Reporting and Data System*, TIRADS; *Breast Imaging Reporting and Data System*, BI-RADS; Citopatologia tireoidiana; Histopatologia tireoidiana; Punção aspirativa por agulha fina, PAAF.

## ABSTRACT

DELFIM, Ricardo Luiz Costantin. “**A New Proposal for Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): Correlation between Ultrasound Features and System for Reporting Thyroid Cytopathology**”. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina – Área de concentração: Endocrinologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

### **MANUSCRIPT TITLE:**

The present study aimed to evaluate the malignancy risk of different ultrasound features of thyroid nodules (TNs), according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda), and to propose a new Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS).

A retrospective case-control study was performed, including TNs classified Bethesda categories V (n=115) or VI (n=84), all with confirmatory histopathology, as “cases”. The “controls” were 1174 category II TNs. A score was created adding different weights to each feature of TNs, according to their association with malignancy risk at bivariate and multivariate analysis. A Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was created to detect which points of score had better sensitivities and specificities.

Five features were positively associated with malignancy, and received a weight +1 in the proposed score; while independent features received +2 (solid aspect, predominantly central blood flow, hyperechogenic focus, hypoechogenicity [any degree] and hypoechogenicity  $\geq$  moderate [echogenicity similar or less than strap muscle]). Microcalcification and irregular/microlobulated margin received +3, by its highest odds ratios ( $>10.0$ ). Features negatively associated received -2 or -1. Scores for “cases” were higher than those for “controls” ( $8.8 \pm 3.18$  vs.  $2.6 \pm 2.5$ ;  $p < 0.001$ ). A score of +1.5 had high sensitivity and specificity, however, a cut-off +2.5 (sensitivity: 97.4%; specificity: 48.4%) was applied for transition between TIRADS 3 and 4. Overall the frequency of

malignancy was 0% and 1.4%, respectively for TIRADS 2 and 3; 7.8% for 4A; 35.3% for 4B and 84.7% for TIRADS 5.

Concluding, this new TIRADS propose quantifies positive and negatively ultrasonography features by different weights and is adequately associated with malignancy risk.

KEY WORDS: Thyroid nodules; thyroid cancer; ultrasound; Bethesda; Thyroid Imaging Reporting and Data System; TIRADS; Breast Imaging Reporting and Data System; BI-RADS; Thyroid cytopathology; Thyroid histopathology; Fine Needle Aspiration Biopsy; FNAB.

# SUMÁRIO

<b>Parte 1: Introdução, Justificativas e Objetivos.....</b>	<b>p.17</b>
<b>I. Introdução.....</b>	<b>p.18</b>
<b>II. Fundamentação teórica</b>	
1. Epidemiologia do nódulo tireoidiano.....	p.21
2. Ultrassonografia.....	p.23
3. Diretrizes .....	p.35
4. Punção aspirativa por agulha fina de tireoide.....	p.37
5. <i>Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology</i> .....	p.38
6. <i>Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)</i> e outras classificações.....	p.40
<b>III. Objetivos.....</b>	<b>p.54</b>
<b>Parte 2: ARTIGO “A Proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) that Incorporates Associations between ultrasonography Features and Bethesda System for Reporting Thyroid cytopathology”.....</b>	<b>p.55</b>
<b>Parte 3: CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS.....</b>	<b>p.89</b>
<b>III. Perspectivas futuras.....</b>	<b>p.102</b>
<b>IV. Referências.....</b>	<b>p.106</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referente ao conteúdo ou composição.....p.25**
- Figura 2- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes à ecogenicidade.....p.27**
- Figura 3- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com achados ultrassonográficos relacionados ao contorno ou margem.....p.28**
- Figura 4- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes às calcificações, cristais coloides e focos hiperecogênicos.....p.30**
- Figura 5- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes a halo.....p.31**
- Figura 6- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes à forma.....p.32**
- Figura 7- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com achados ultrassonográficos relacionados ao Doppler colorido.....p.33**
- Figura 8- Gráfico de relação entre a gradação de ecogenicidade e de quantidade de líquido dos nódulos tireoidiano com benignidade.....p.92**
- Figura 9- Exemplos de nódulos císticos com porções sólidas parietais..p.93**
- Figura 10- Exemplo de nódulo com forma não ovoide (diâmetro AP>T e/ou L).....p.97**

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1- Categorias da classificação citopatológica Bethesda.....</b>	<b>p.39</b>
<b>Quadro 2- Comparação de metodologias e características dos estudos do <i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>.....</b>	<b>p.42</b>
<b>Quadro 3- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Hovarth e cols.....</b>	<b>p.44</b>
<b>Quadro 4- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Park e cols.....</b>	<b>p.46</b>
<b>Quadro 5- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Kwak e cols.....</b>	<b>p.47</b>
<b>Quadro 6- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Russ e cols.....</b>	<b>p.49</b>
<b>Quadro 7- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Moifo e cols.....</b>	<b>p.50</b>
<b>Quadro 8- Resumo da tabela de associação entre achados ultrassonográficos dos nódulos tireoidianos e malignidade do estudo de Kwak e cols.....</b>	<b>p.52</b>
<b>Quadro 9- Escore total da frequência de malignidade dos nódulos tireoidianos estudados nos grupos teste e de validação do estudo de Kwak e cols.....</b>	<b>p.53</b>
<b>Quadro 10- Achados ultrassonográficos associados com malignidade e benignidade em ordem decrescente em relação à frequência de malignidade.....</b>	<b>p.90</b>
<b>Quadro 11- Escore modificado dos achados ultrassonográficos em ordem decrescente.....</b>	<b>p.104</b>

**Quadro 12- Classificação final proposta pelo presente estudo.....p.105**

## **LISTA DE TABELAS**

No artigo:

***Table 1- Evaluation of frequency of nodule ultrasound features of thyroid nodules, according to Bethesda cytology results.....p.74***

***Table 2- Frequency of ultrasound features in association with suspect or malignant cytology and/or with malignancy by histopathology.....p.75***

***Table 3- Ultrasound features which were independently associated with suspected or malignant cytology and/or with confirmed malignancy.....p.76***

***Table 4- Various Thyroid Report Systems that have been proposed compared with BI-RADS, and their association with malignancy categories.....p.77***

## LISTA DE FIGURAS

No artigo:

<i>Figure 1- Overview of the thyroid nodules case examined in this study based on cytopathology results.....</i>	<i>p.83</i>
<i>Figure 2- Ultrasound features evaluated for the thyroid nodule studied.....</i>	<i>p.84</i>
<i>Figure 3- Number of suspect ultrasound features according to Bethesda classification.....</i>	<i>p.85</i>
<i>Figure 4- Proposed TIRADS scoring system.....</i>	<i>p.86</i>
<i>Figure 5- Proposed scoring, according to Bethesda cytopathology results.....</i>	<i>p.87</i>
<i>Figure 6- ROC curve to evaluate points of the proposed score associated with high sensitivity and specificity for malignancy. *The area under the curve was 0.921 (confidence interval: 0.901–0.941).....</i>	<i>p.88</i>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP>T- Diâmetro anteroposterior maior que transverso.

AP>T e/ou L- Diâmetro anteroposterior maior que transverso e/ou longitudinal.

Bethesda- *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.*

BI-RADS- *Breast Imaging Reporting and Data System.*

CP- Carcinoma papilífero.

CT- Câncer de tireoide.

OR- *Odds ratio.*

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina.

NT- Nódulo tireoidiano.

US- Ultrassonografia.

RM- Ressonância magnética.

TC- Tomografia computadorizada.

TIRADS- *Thyroid Imaging Reporting and Data System.*

**PARTE 1**

**INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVAS**

**E OBJETIVOS**

# INTRODUÇÃO

## I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um aumento na incidência de nódulos tireoidianos (NTs). Muitos deles indetectáveis à palpação, assintomáticos e denominados incidentalomas (1). A maioria é de natureza benigna e sem necessidade de tratamento. Avaliação clínica e testes laboratoriais confirmam se o nódulo é hiperfuncionante ou não.

O número de novos casos de câncer de tireoide (CT) vem crescendo lentamente, sendo que a maior utilização da ultrassonografia (US) e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) pode explicar parcialmente este aumento (1,2). No entanto, outros fatores (ambientais, genéticos ou até mesmo mudanças na dieta) podem estar associados a um aumento real, segundo a estimativa de 2014 sobre Incidência de Câncer no Brasil, do Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (2). Em contrapartida, a taxa de mortalidade desta doença vem reduzindo, tanto pelo diagnóstico precoce, quanto pelo avanço científico na área de terapêutica e seguimento (3).

O aumento do risco de um nódulo tireoidiano (NT) tratar-se de câncer de tireoide está relacionado a extremos etários (<20 e >70 anos), sexo masculino, história familiar de câncer de tireoide em parente de primeiro grau, radiação prévia cervical na infância e adolescência (para o carcinoma papilífero), diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial e síndromes familiares (*Cowden*; *Pendren*, *Werner*, complexo de *Carney*, polipose

adenomatosa familiar, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e carcinoma de tireoide medular familiar) (4).

A anamnese e o exame físico auxiliam na propedêutica da doença. Massa volumosa ou com crescimento rápido ou, rouquidão, disfagia ou tosse; nódulos endurecidos, aderidos a planos profundos, ou presença de linfonodomegalia palpável corroboram com o diagnóstico de CT. Nódulos incidentalmente detectados com captação local no FDG-PET, em pacientes oncológicos, também se associam a um risco aumentado (4).

A maioria dos CT é constituída principalmente pelo carcinoma papilífero (CP) e depois pelo carcinoma folicular (2) os quais são denominados carcinomas diferenciados de tireoide. O restante é representado pelos carcinomas medular, anaplásico (indiferenciado), linfoma e metástases. O papilífero é o mais frequente, geralmente sólido ou predominantemente sólido, comumente associado a corpos de psamomas que são representados por calcificações concêntricas intravasculares ou nas bordas das papilas (em torno de 50-70  $\mu\text{m}$ ), também definidas como microcalcificações à US. Pode haver multicentricidade ou metástase linfonododal. Outros achados incluem invasão capsular e de tecidos peritireoidianos, e raramente metástases à distância para pulmões (5). O carcinoma folicular é o segundo mais comum, geralmente não calcifica, tem contorno regular e cápsula, pode variar de minimamente a amplamente invasivo e disseminar para fígado, pulmões e ossos (5). Raramente dissemina para linfonodos (5). Comumente, na citopatologia, é representado pela neoplasia folicular, por não poder ser diferenciado do adenoma, devido à necessidade de se identificar a invasão capsular ou vascular, o que é detectável somente à histopatologia (5).

O carcinoma medular, originado de células parafoliculares produtoras de calcitonina, é sólido, geralmente arredondado e pode ter calcificações. A calcitonina sérica é um marcador importante, utilizada no seguimento de pacientes com tal tumor. Pode estar relacionado à neoplasia endócrina múltipla do tipo 2a ou 2b (5).

O carcinoma anaplásico é mais frequente a partir da sétima década de vida, tem crescimento rápido, pode estar associado à necrose, e é extremamente agressivo, sendo o mais letal (5).

O linfoma pode ser focal ou difuso e em 70% a 80% está relacionado à tireoidite linfocítica. Já as metástases para a tireoide são extremamente infrequentes, apresentando-se como comprometimento tardio de doença primária de sítios como pele (melanoma), mama e rim (carcinoma) (5).

## JUSTIFICATIVA

### II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 1. EPIDEMIOLOGIA DO NÓDULO TIREOIDIANO

A doença nodular da tireoide é altamente prevalente, encontrada em cerca de 4% a 21% dos pacientes submetidos à palpação tireoidiana e até 67% daqueles investigados por US (6). A prevalência aumenta em mulheres e com o envelhecimento (1,6,7).

Dentre os fatores de maior risco para a doença nodular de tireoide, a deficiência de iodo é o principal. O sexo feminino associa-se com maior suscetibilidade, por fatores genéticos ou por efeito direto do estrogênio (2).

A incidência tem aumentado nas últimas três décadas com a utilização da US (1,2,6-10). Alguns motivos explicam isso, tais como o maior acesso da população ao método (8,10,11), solicitações médicas por outros especialistas, que não o endocrinologista, e detecção de nódulos por outros métodos de imagem da região cervical, como ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e Doppler colorido de carótidas (8,11).

Não há indicação para rastreamento de NTs na população geral, a não ser em pacientes com história clínica de maior risco para malignidade (4,11), como referido previamente.

Com o aumento da detecção de NTs, houve também um aumento da detecção de CT (2,10,11), principalmente pelo aumento na solicitação de PAAF. No entanto, estudos evidenciam que há, também, um aumento gradual da incidência real desta patologia (2).

Achado frequente em autópsias, o CT menor que 5 mm, chamado de carcinoma papilífero oculto, é um tumor que permanece pequeno e com mínimo percentual associado a sinais clínicos (12).

## 2. ULTRASSONOGRAFIA

A partir da década de 80, a US vem ampliando seu papel no diagnóstico e na avaliação do nódulo tireoidiano (NT). A melhora na qualidade da imagem no modo convencional (escala de cinza) e o desenvolvimento de técnicas, como o Doppler colorido contribuíram muito para isso. Além de ter que destacar o fato de que se tornou mais acessível nos grandes centros urbanos (10). É um exame capaz de avaliar o número, dimensões, características morfológicas e a vascularização do NT; bem como acessar informações da glândula e de identificar presença, ou não, de linfonomegalias associadas.

Achados ultrassonográficos podem se associar à malignidade, tais como composição sólida, hipoecogenicidade, microcalcificação e margem irregular (13-15).

A microcalcificação é um sinal muito específico (11,17), no entanto pouco sensível (13,14), relacionada principalmente ao CP. A maioria dos NTs, mesmo os malignos, não apresenta qualquer calcificação (14).

A hipoecogenicidade é muito sensível, porém pouco específica (14,17). A partir da descrição da hipoecogenicidade marcante ou acentuada, por Kim e cols. (16), a qual foi definida como ecogenicidade menor que a da musculatura pré-tireoidiana, houve um aumento da especificidade deste achado. O autor mostrou que hipoecogenicidade marcante, microcalcificação, margem irregular e diâmetro anteroposterior maior que transversal ( $AP > T$ ), tiveram alta associação com malignidade. Classicamente, tais achados foram denominados os quatro sinais de Kim. Esses achados também apresentaram alta especificidade em estudos posteriores (17-20).

Outros sinais associam-se com malignidade, mas em menor grau, como composição sólida (13,14,22), ausência de halo (15,17,24), halo espesso (15,23) e fluxo predominantemente central (13,15,25,26).

Por outro lado, achados tem sido associados à benignidade, como hiperecogenicidade (principalmente no contexto de tireoidite linfocítica [“White Knight”]) (24), aparência esponjiforme (20,21,24), nódulos císticos ou predominantemente císticos (14,21,24), presença de halo completo (15,17), artefato em “cauda de cometa” (21,27) e ausência de fluxo ou presença de fluxo exclusivamente periférico no nódulo (15,25,26).

Achados inespecíficos, tais como presença de foco hiperecogênico (23,26) e de macrocalcificação (28) tem sido relacionados tanto à benignidade quanto à malignidade.

Conforme descrições prévias (11,13-22,24-29) os achados ultrassonográficos são caracterizados conforme a sua composição, ecogenicidade da porção sólida, margem ou contorno, forma, limites, presença ou não de foco hiperecogênico, cristal colóide, calcificação e do padrão de fluxo nodular ao Doppler colorido, os quais são detalhadamente descritos abaixo.

Conforme estudos anteriores (14,20-22,25,29) a composição é caracterizada de acordo com a relação do percentual da porção sólida e cística do NT: sólido, predominantemente sólido (composição cística < sólida), misto ( $\pm$  50% composição sólido-cística), predominantemente cístico (composição cística > sólida) e cístico (100% composição cística). A aparência esponjiforme caracteriza-se pela presença de múltiplos microcistos compondo mais que 50% do volume do nódulo (fig.1 A-F).

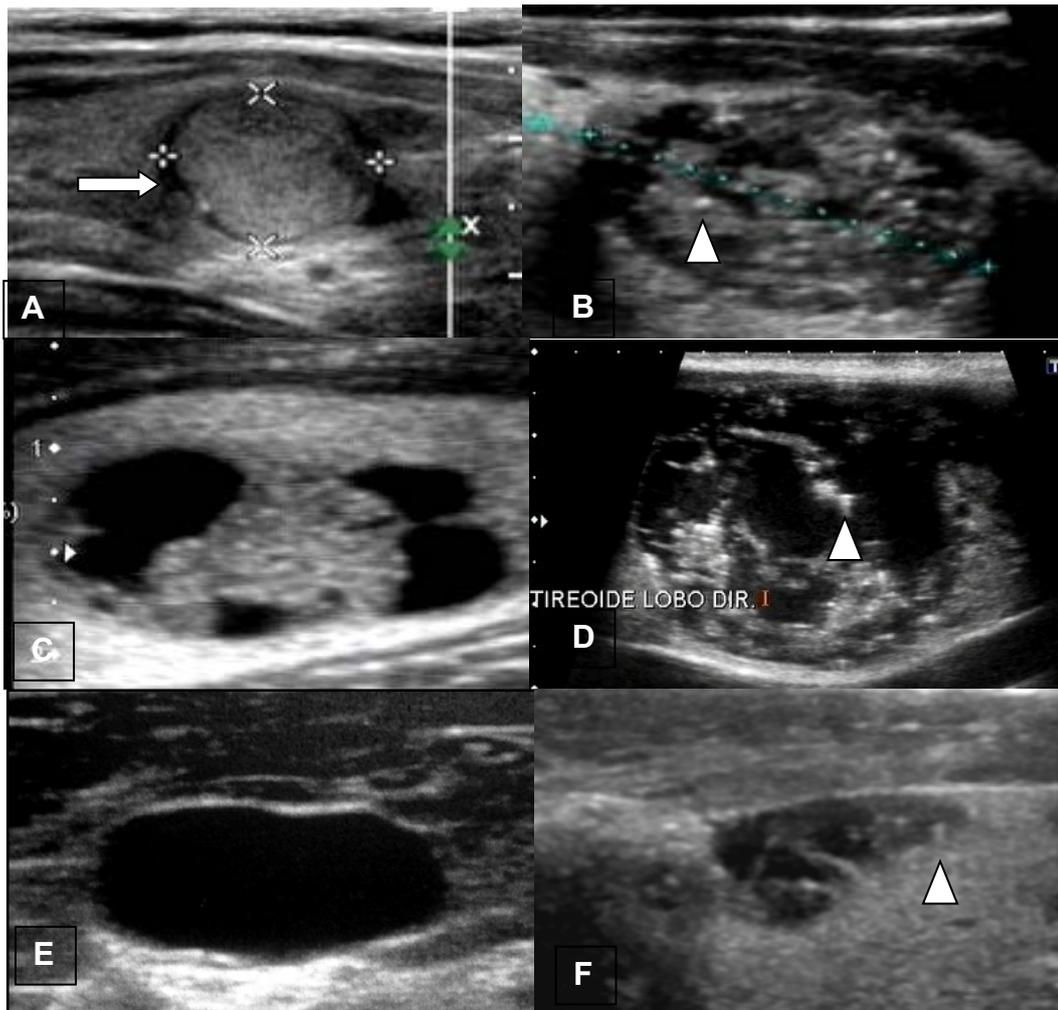


Figura 1- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes ao conteúdo ou à composição. A: sólido, isoecogênico e com halo fino (seta grossa). B: predominantemente sólido. Focos hiperecogênicos presentes (cabeça de seta). C: misto (50% composição sólido-cística). D: predominantemente cístico. Cristais coloides produzindo o artefato em “cauda de cometa” (cabeça de seta). E: cístico. F: Aparência espongiiforme cm cristais coloides (cabeça de seta).

Fonte: O autor (2014).

A ecogenicidade é caracterizada (13-22,24,26,28,29) pela comparação da ecogenicidade da parte sólida do NT em relação a do parênquima tireoidiano adjacente. Dividida classicamente como hiperecogenicidade (ecogenicidade > parênquima) (fig. 2 A); isoecogenicidade (ecogenicidade=parênquima) (fig. 1 A) e hipoecogenicidade (ecogenicidade < parênquima) (fig. 2 B, C e D). A hipoecogenicidade marcante é caracterizada quando a parte sólida do nódulo tem ecogenicidade < que a da musculatura pré-tireoidiana (16-18,21,22,26) (fig. 2 D).

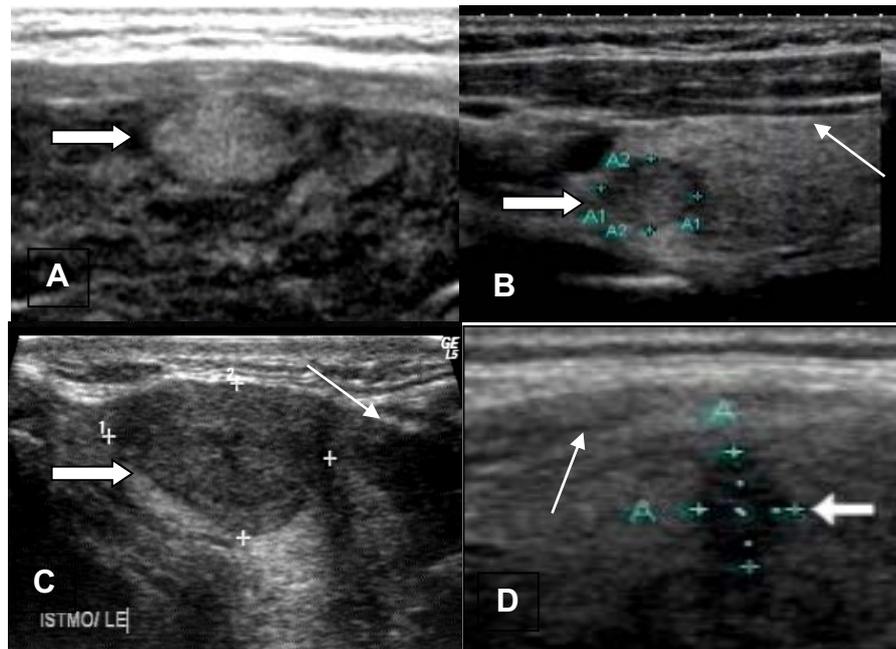


Figura 2- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes à ecogenicidade. A: Hiperecogenicidade (seta grossa). B: Hipoeecogenicidade leve (seta grossa), comparando com a musculatura pré-tireoidiana (seta fina). C: Hipoeecogenicidade moderada (seta grossa), comparando com a musculatura pré-tireoidiana (seta fina). D: Hipoeecogenicidade marcante ou acentuada (seta grossa), comparando com a musculatura pré-tireoidiana (seta fina), e forma não ovoide.

Fonte: O autor (2014).

A margem ou contorno é caracterizada em relação à sua superfície (13,16-18,22,24,26,29) como irregular ou microlobulada (superfície espiculada ou com diminutas lobulações) (fig. 3 A), regular (superfície regular), lobulada (superfície com lobulações maiores) e em relação ao seu limite, como bem delimitada (limite bem definido entre a superfície do nódulo e a do parênquima) e mal delimitada (limite mal definido entre a superfície do nódulo e a do parênquima) (13,17,29) (fig. 3 B).

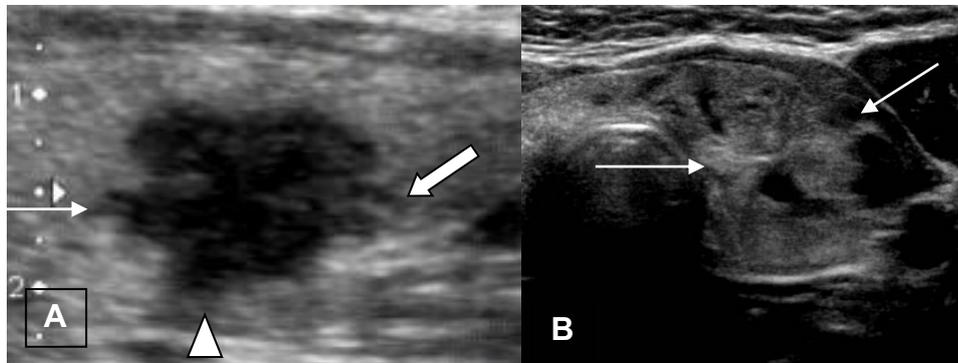


Figura 3- Exemplos de diferentes nódulos tireoidianos com achados ultrassonográficos relacionados ao contorno ou margem. A: Margem irregular (seta fina) e microlobulada (seta grossa) e margem mal delimitada (cabeça de seta). B: Margem mal delimitada. Não se observa os limites entre os nódulos (setas finas).

Fonte: O autor (2014).

As calcificações podem ser classificadas (15,17,20,27,28,29) como microcalcificações, que correspondem a diminutos focos hiperecogênicos puntiformes e/ou esféricos, com ou sem sombra acústica posterior, menores que 2 mm, situando-se no interior ou na periferia do nódulo (15) (fig. 4 A). Quando apresenta medidas acima de 2 mm são consideradas como macrocalcificações (Fig. 4 B). Calcificação em “casca de ovo”, em anel ou anular é caracterizada como uma calcificação uniforme, circunferencial, lisa e contínua em pelo menos  $\frac{3}{4}$  da sua margem (17,20,28,29) (Fig. 4 C). Cristal colóide ou colóide denso (17,20,27), é caracterizado como foco hiperecogênico que produz reverberação posterior, denominada “cauda de cometa” (27), geralmente encontrado no interior de focos císticos pequenos (fig. 1 D e F) (fig. 4 F). Foco hiperecogênico é caracterizado como um foco hiperecogênico, puntiforme ou linear, inespecífico, sem sombra acústica posterior, ou artefato em “cauda de cometa” (23,26), definido por Russ (26) como pseudomicrocalcificações (Fig. 1 B) (fig. 4 D e E).

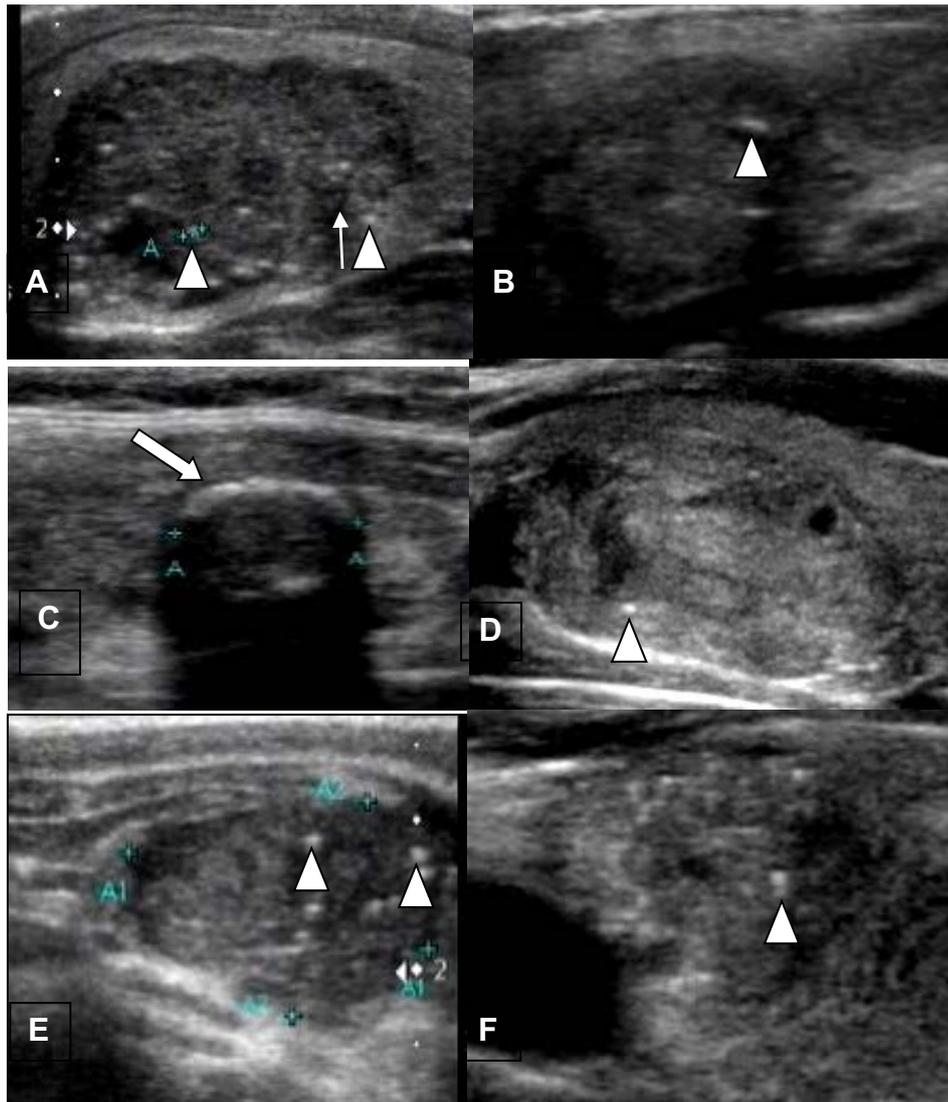


Figura 4- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes às calcificações, cristal colóide e focos hiperecogênicos. A: Microcalcificações (cabeças de seta). Uma produzindo fina sombra acústica (seta fina). B: Macrocalcificação (cabeças de seta). C: Calcificação em “casca de ovo” (seta grossa). D e E: Focos hiperecogênicos (cabeças de seta). F: Cristal colóide produzindo o artefato em “cauda de cometa” (cabeça de seta).

Fonte: O autor (2014).

O halo é uma linha hipoeogênica que circunda o nódulo, que pode ser produzido pelo parênquima comprimido, por uma pseudocápsula fibrosa, ou decorrente de um processo inflamatório crônico (17). O nódulo pode apresentar halo ou não (fig. 5 A), como relatam estudos prévios (15,17,23,24,26,29). Presente, ele pode ser fino e regular circundando todo o nódulo com espessura  $< 1$  mm (29) (fig. 5 B), ou espesso, com espessura  $> 1$  mm (29), associado ou não à irregularidade (Fig. 5 C e D).

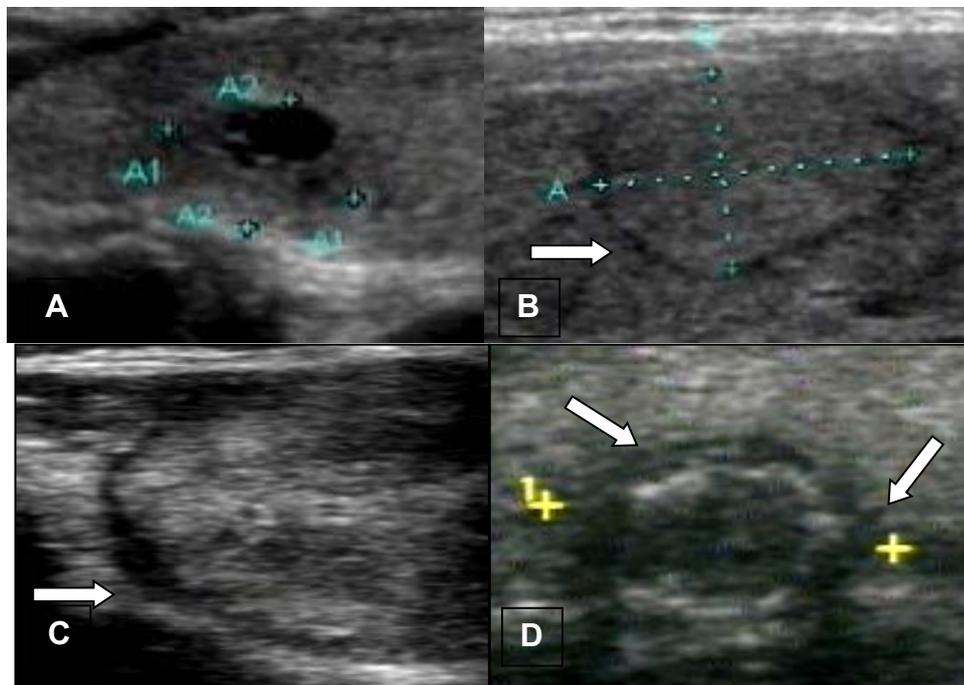


Figura 5- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes a halo. A: nódulo sem halo. B: Halo fino (seta grossa). C: halo espesso e irregular (setas grossas). D: Halo espesso circundando calcificações periféricas (setas grossas).

Fonte: O autor (2014).

A forma é classificada, de acordo com relatos prévios (13,16-20,22,26,29), como ovoide (diâmetro anteroposterior menor que o diâmetro longitudinal e/ou transversal no eixo transversal) (Fig. 6 A) ou como diâmetro AP>T (diâmetro anteroposterior maior que o diâmetro transversal no eixo transversal) (Fig. 6 B).

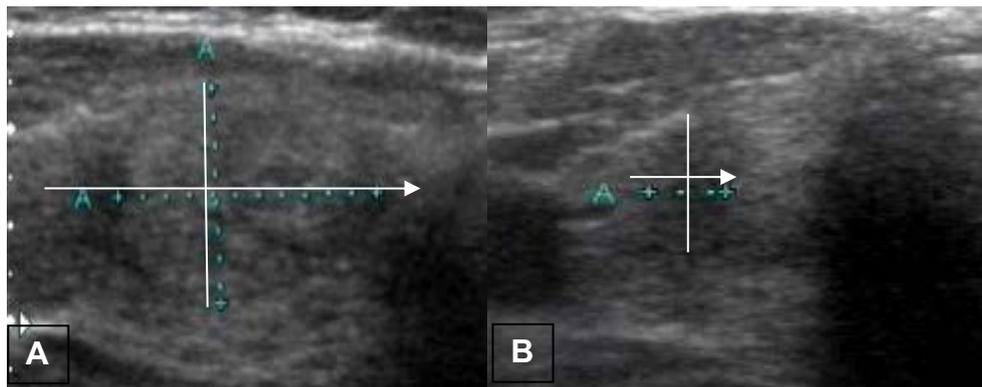


Figura 6- Exemplos de nódulos tireoidianos com diferentes achados ultrassonográficos referentes à forma. A: Nódulo ovoide. Diâmetro longitudinal (seta fina) > diâmetro AP (linha branca). B: Diâmetro AP>T. Diâmetro AP (linha branca) > diâmetro longitudinal (seta fina).

Fonte: O autor (2014).

Os estudos que mostraram que o Doppler colorido pode contribuir na avaliação do NT (15,21,25,26) demonstraram que os tipos de fluxo mais importantes são o predominantemente central (quando o fluxo no interior do nódulo é maior que o periférico) (fig. 7 B) e o exclusivamente central (quando o fluxo é exclusivamente no centro do nódulo).

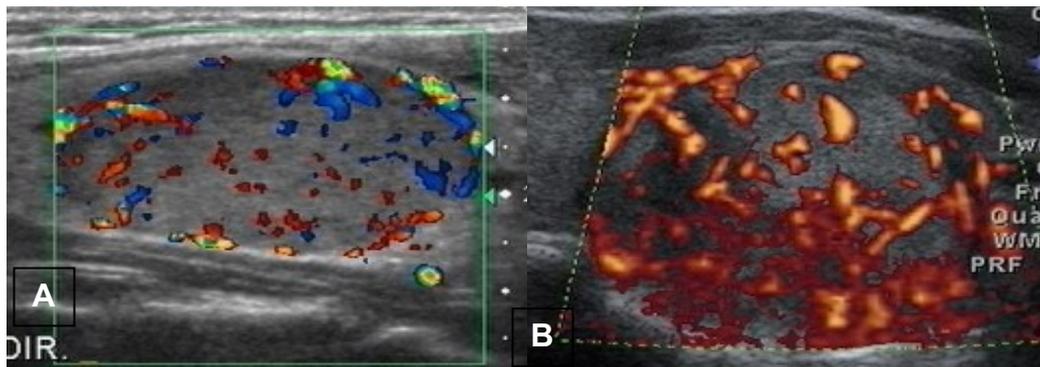


Figura 7- Exemplos de nódulos tireoidianos com achados ultrassonográficos relacionados ao Doppler colorido. A: Fluxo intranodular (qualquer fluxo). B: Fluxo predominantemente central.

Fonte: O autor (2014).

Mais recente, a elastografia tem sido utilizada, como modalidade de imagem disponível em aparelhos de US e RM. Ela fornece informações sobre o grau de deformidade do tecido (30), informando se o tecido é duro ou mole, pressupondo que o tumor maligno seja mais duro. No entanto, a elastografia à “mão livre”, como é a maioria, não teve uma confiável concordância interobservador, devido principalmente à diferença do nível de força e do tempo de repetição da pressão exercida por cada examinador na sonda, sobre o tecido estudado (30).

Assim a US permanece sendo a principal ferramenta diagnóstica na avaliação da doença nodular da tireoide, superior aos outros exames de imagem (RM, TC ou *Pet Scan*) (4,11), com boa correlação interobservador demonstrada em diferentes estudos (30,31,32).

### 3. DIRETRIZES

Nos últimos anos, várias diretrizes foram criadas, por diferentes sociedades, para ajudar no manejo do NT (4,11), especialmente para orientar qual nódulo a ser submetido à PAAF. Conduas diagnósticas são associadas às dimensões e características clínicas e ultrassonográficas do NT (4,11).

O consenso americano (11) recomenda a PAAF em nódulo sólido hipoecoico > 1 cm, sem qualquer outro achado suspeito (11). Além de PAAF de nódulos > 5 mm com outros achados suspeitos à US (microcalcificação, hipoecogenicidade, fluxo intranodular aumentado, “margem infiltrativa”, AP>T) ou em paciente com história de risco aumentado (11).

Mais recente, o consenso brasileiro (4) também indica PAAF em paciente com NT  $\geq$  5 mm com tais achados US suspeitos (incluindo porém a hipoecogenicidade acentuada ou marcante) ou com risco clínico de malignidade. Também indica em qualquer nódulo com aparente invasão extratireoidiana e não indica PAAF em nódulos menores que 5 mm. No caso de linfonodo suspeito associado, a PAAF do mesmo é indicada, bem como a dosagem de tireoglobulina no material aspirado deve ser obtida. O mesmo consenso ressalta a importância da US cervical com Doppler colorido, principalmente na fase pré-operatória, para pesquisa de metástases linfonodais. Os sinais ultrassonográficos como a ausência do hilo, forma arredondada, aumento do eixo axial (anteroposterior) no corte transversal  $\geq$  8 mm no linfonodo do nível II e  $\geq$  5 mm nos linfonodos do níveis III e IV e aumento da vascularização central, caracterizam linfonodos de intermediária suspeição, e acrescentando aos sinais prévios pelo menos uma das características seguintes, como microcalcificações,

áreas císticas, fluxo no seu interior de maneira difusa ou na periferia e tecido hiperecogênico semelhantes à tireoide se pode classificá-lo como suspeito, conforme o consenso europeu de 2013 (33). Vale ressaltar que a ausência tanto do hilo ou de sua vascularização não deve ser significativa em linfonodos de tamanho normal, forma ovoide, de contorno regular e sem os sinais suspeitos já referidos (33).

#### **4. PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA**

A PAAF é um importante método na avaliação diagnóstica do NT. Antes do seu advento somente 14% dos nódulos operados eram malignos (34). Posteriormente, esse percentual cresceu para cerca de 55% (35). No entanto era, inicialmente, um exame de baixa acurácia, por ser feito “às cegas”, através da palpação, já que o médico não conseguia ver o nódulo e nem a parte do nódulo puncionado. Muitas vezes, o material coletado representava área cística ou necrótica. Com o advento da PAAF associada à US, tornou-se um método diagnóstico fundamental, de alta acurácia e excelente custo-benefício (36), sendo responsável, também, pelo aumento da detecção do CT (2).

Procedimento simples, rápido, relativamente indolor e com raras complicações importantes (37), se tornou essencial e quase tão popular quanto a US. O sucesso do procedimento depende da experiência de quem faz, bem como do citopatologista (4). Seu principal objetivo é indicar qual nódulo será submetido à cirurgia ou ao acompanhamento.

## **5. BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY**

A partir da necessidade de categorizar e padronizar os relatos citológicos obtidos pelas PAAFs de NTs foi realizado um consenso, entre diversos especialistas ligados ao estudo da tireoide, gerando a classificação denominada de *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (Bethesda) (38) (quadro 1). A mesma foi criada no intuito de uniformizar o sistema de relatórios, facilitando a comunicação entre citopatologistas, endocrinologistas, cirurgiões, radiologistas e outros profissionais da área da saúde; facilitando também a correlação citopatológica-histopatológica das doenças da tireoide (38). Ela é representada por seis categorias, sendo que cada uma delas tem um risco potencial de malignidade, orientando o especialista para uma conduta adequada e propiciando melhor manejo clínico.

Quadro 1. Categorias da classificação citopatológica Bethesda.

<b>Classificação citopatológica Bethesda: Potencial risco de malignidade e recomendações para manejo clínico</b>			
<b>Categoria diagnóstica</b>		<b>Risco de malignidade (%)</b>	<b>Manejo habitual†</b>
1	Não diagnóstico ou Insatisfatório	1-4	Repetir PAAF <sup>1</sup> guiada por ultrassonografia
2	Benigno	0-3	Controle clínico
3	Atipia ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado (LFSI)	~5-15‡	Repetir PAAF <sup>1</sup>
4	Neoplasia Folicular ou Suspeita para Neoplasia Folicular	15-30	Lobectomia
5	Suspeito para Malignidade	60-75	Tireoidectomia quase total ou lobectomia§
6	Maligno	97-99	Tireoidectomia total ou quase total§

† A gestão real poderá depender de outros fatores (exemplo, clínica, ultrassonografia) além da interpretação PAAF.

‡ Estimativa extrapolada da histopatologia de pacientes com “atipias repetidas”.

§ No caso de “suspeita para tumor metastático” ou “maligno” a interpretação indicar mais metástase do que um tumor primário, a cirurgia não deve ser indicada.

<sup>1</sup> PAAF: Punção aspirativa por agulha fina.

Fonte: (Cibas, 2009).

## **6. THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (TIRADS) E OUTRAS CLASSIFICAÇÕES**

Com intuito de padronizar e aprimorar os laudos de mamografia foi criado, em 2003, o sistema BI-RADS, *Breast Imaging Reporting and Data System*, pelo Colégio Americano de Radiologia (39). O sistema é constituído por seis categorias, de acordo com o risco de malignidade. As categorias são divididas em 1 (negativa), 2 (benigno), 3 (provavelmente benigno), 4 (subdividida em A, B e C, baixa, moderada e alta suspeição respectivamente), 5 (altamente sugestiva de malignidade) e 6 (malignidade confirmada). A biópsia é indicada a partir da categoria 4, que tem risco de malignidade entre 2 e 95% (39).

Nos últimos anos, alguns trabalhos foram publicados inspirados no sistema BI-RADS, como o objetivo de se propor classificações ultrassonográficas para NTs, associando os achados ultrassonográficos à citopatologia e à histopatologia (22,23,26,43) e de criar um sistema próprio, o *Thyroid Imaging Reporting Data System (TIRADS)*. O objetivo é determinar a chance de malignidade do NT e assim indicar a PAAF, categorizando os NTs e graduando o potencial de malignidade de cada categoria de acordo com a classificação proposta. Com o objetivo também de padronizar os laudos, propõe, adicionalmente, melhorar a comunicação entre especialistas e até mesmo entre o médico e o paciente.

Outras especialidades, inspiradas no sistema BI-RADS, criaram as suas classificações de formas diferentes. Foi criado, a partir de consenso entre especialistas, o *Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS)* (40) e o *Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS)* (41).

O quadro 2 mostra as características resumidas dos estudos, retrospectivos (22,26,43) e prospectivo (23), publicados com diferentes propostas para *Thyroid Imaging Reporting and Data System*. Os resultados foram baseados na razão de chances de associação com malignidade, representada pelo *odds ratio* (OR) e nos cálculos da frequência, sensibilidade e especificidade dos achados à US.

Quadro 2- Comparação de metodologias e características dos estudos do *Thyroid Imaging Reporting and Data System*.

Autor Ano	Tamanho da amostra. Números de centros envolvidos.	Confirmação histopatológica	Achados ultrassonográficos e características do estudo
Horvarth 2009 <sup>1</sup>	1097 nódulos. Benignos (703); Lesões foliculares (238); Carcinomas (156) (Única instituição)	Carcinoma (156); Lesões foliculares (73)	10 subgrupos de achados ultrassonográficos benignos e malignos.  Baseada no BI-RADS <sup>1</sup> .
Park 2009 <sup>2</sup>	1964 nódulos. Benignos (1230); Malignos (464). (Única instituição)	Malignos (464) Benignos (64)	Dividiu em seis categorias, agrupando achados benignos e malignos, conforme a probabilidade.  Não baseada no BI-RADS £.
Kwak 2011	-1658 nódulos <sup>3</sup> (Única instituição)	Malignos (238) Benignos (60)	Somente achados ultrassonográficos malignos foram incluídos.  Usou a soma de cinco achados ultrassonográficos.  Pesos* idênticos aos achados.  Baseada no BI-RADS <sup>1</sup> .
Russ 2011	-500 nódulos. Malignos (159) e benignos (341) (Única instituição)	Benignos (10); Malignos (86)	Achados benignos e malignos foram agrupados. Pesos idênticos aos achados.  Utilizou Elastografia e Doppler colorido.  Baseada no BI-RADS <sup>1</sup> .  Correlacionado com sistema Bethesda.
Moifo 2013	- 430 fotos de exames <sup>2</sup> (Única instituição)	Malignos (23)	Modificou a classificação de Russ e cols.  Doppler colorido e Elastografia foram excluídos.  Achados benignos e malignos foram agrupados de forma semelhante. Pesos idênticos aos achados.
Kwak 2013	2000 nódulos (Benignos <sup>3</sup> =1268 e malignos=732) (Multicêntrico)	Em todos os malignos e alguns benignos	Escore. Não associou a nenhuma classificação.  Achados benignos não foram usados.  Pesos diferentes para achados diferentes.  Não utilizou BI-RADS <sup>1</sup> .

<sup>1</sup> £ BI-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*.

<sup>2</sup> Nódulos > 1 cm.

<sup>3</sup> Benignos: Histopatológico, ou 2ª PAAF benigna ou estabilidade no tamanho em controle de 1 ano.

\* Pesos: Pontuações.

Fontes: (Horvarth, 2009); (Park, 2009); (Kwak, 2011); (Russ, 2011); (Moifo, 2013); (Kwak, 2013).

Horvarth e cols. (23), foram os primeiros a usar o acrônimo TIRADS. Criaram dez subgrupos de padrões de imagem, dispostos em categorias de 1 a 6, com subcategorias (4A e 4B). Os três primeiros padrões foram relacionados às características benignas (categoria 2), onde foram incluídos nódulos císticos, predominantemente císticos e espongiiformes. O termo foco hiperecogênico foi citado nesses subgrupos benignos. Além disso, foi destacada a presença do pseudonódulo na tireoidite de Hashimoto, colocando-o na categoria provavelmente benigna (categoria 3). Os autores focaram em bons preditores de benignidade, no entanto, a isoecogenicidade e a hiperecogenicidade foram incluídas também nos padrões neoplásicos simples e suspeitos (categoria 4 A). A isoecogenicidade foi adicionalmente incluída nos padrões malignos B e C, categoria 5. Tais características já haviam sido previamente, relatadas como preditoras de benignidade (24,26,29). O agrupamento de características em diversos subgrupos tornou limitado o seu uso na prática clínica (quadro 3).

Quadro 3- Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Horvarth e cols.

Categorias e subgrupos		Padrões ultrassonográficos
2	Tipo coloide 1	Anecoico, com focos hiperecoicos, avasculares.
	Tipo coloide 2	Não encapsulado, misto com porção sólida, não expansivo, com focos hiperecoicos, vascularizado, aspecto de grade ( <i>grid aspect</i> ) ou nódulo esponjiforme.
	Tipo coloide 3	Não encapsulado, misto com porção sólida, isoecogênico, expansivo, vascularizado, com focos hiperecoicos.
3	Pseudonódulo Hashimoto	Hiperecoico, isoecoico ou hipoecoico, parcialmente encapsulado com vascularização periférica, em tireoidite de Hashimoto.
4 A	Padrão neoplásico simples	Sólido ou nódulo misto hiperecoico, isoecoico ou hipoecogênico, com fina cápsula.
	Padrão <i>De Quervain</i>	Lesão hipoecoica de bordos mal definidos, sem calcificação.
	Padrão neoplásico suspeito	Nódulo hiperecoico, isoecoico ou hipoecoico, hipervascularizado, encapsulado, com cápsula espessa, contendo calcificações (grosseiras ou microcalcificações)
4 B	Padrão maligno A	Nódulo não encapsulado, hipoecoico, com forma e margens irregulares, vasos penetrantes, com ou sem calcificações.
5	Padrão maligno B	Nódulo isoecoico ou hipoecoico, não encapsulado, com múltiplas microcalcificações periféricas e hipervascularizados.
	Padrão maligno C	Nódulo não encapsulado, isoecoico, misto, hipervascularizado, com ou sem calcificações, sem focos hiperecoicos.
6	Malignidade confirmada por biópsia prévia	

Fonte: (Horvarth, 2009).

A necessidade de se criar um *Thyroid Imaging Reporting and Data System* foi referida no trabalho de Park e cols. (42), em 2009. No entanto, eles não utilizaram o termo TIRADS. Foi desenvolvida uma equação a partir dos OR de doze achados ultrassonográficos (obtidos em uma regressão logística binária). A partir dessa equação, os nódulos foram classificados conforme o resultado obtido pela presença de seus achados em seis categorias (0 a 5). O grupo propôs, para cada categoria, uma conduta clínica. A hipoecogenicidade, entrou na categoria 3 (TUS 3), como sendo importante para ponto de corte indicador de PAAF, junto com outros achados, tendo uma probabilidade de malignidade entre 24 a 50%. A partir deste nível graduou-se o escore conforme a quantidade de achados importantes (hipoecogenicidade marcante, microcalcificação, margem irregular e linfadenopatia associada) nas categorias TUS 4 e 5. Mais uma vez, os quatros sinais de Kim (16) estiveram presentes na avaliação do NT (quadro 4).

Quadro 4. Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Park e cols.

Categoria		Achados US	Conduta
TUS 0	Sem nódulo	Glândula normal ou bócio difuso	–
TUS 1	Altamente sugestivo de benignidade	Predominantemente cístico Halo periférico	Sem acompanhamento ultrassonográfico, a não ser se houver necessidade clínica.
TUS 2	Provavelmente benigno	Margem regular Predominantemente sólido Heterogêneo <sup>1</sup> Isoecogênico/hiperecogênico Calcificação em Casca de ovo Macrocalcificação	Sem acompanhamento ultrassonográfico  Acompanhamento em longo prazo se houver necessidade clínica
TUS 3	Indeterminado	Homogêneo Hipoecogenicidade Margem regular Sólido AP>T	PAAF em curto prazo (seis meses) em citopatologia não diagnóstica
TUS 4	Provavelmente maligno	Um ou dois sinais sugestivos de malignidade (hipoecogenicidade marcante, microcalcificação margem irregular e linfonodo anormal).	PAAF imediata em citopatologia não diagnóstica
TUS 5	Altamente sugestivo de malignidade	Mais de três sinais sugestivos de malignidade	Considerar cirurgia independentemente da citopatologia

<sup>1</sup> Ecotextura mista devido a agregação de múltiplos microcistos entre o componente sólido.

AP: Diâmetro anteroposterior.

T: Diâmetro transversal.

PAAF: Punção aspirativa por agulha fina.

Fonte: (Park, 2009).

Kwak e cols., em 2011 (22), criaram uma classificação com cinco categorias (1 a 5) e três subcategorias (4 A; 4 B, e 4 C), usando cinco achados ultrassonográficos, isoladamente relacionados à malignidade (composição sólida, hipoecogenicidade, hipoecogenicidade marcante, microcalcificação e margem irregular ou microlobulada e AP>T). Foi criado um escore, em que cada um desses achados pontuou igualmente, e com mesmo peso. Não foram incluídos achados relacionados à benignidade e não foi avaliada a presença de microcalcificações e nem o Doppler colorido foi incluído no estudo (quadro 5).

Quadro 5. Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Kwak e cols.

<b>Categorias</b>	<b>Achados ultrassonográficos</b>	<b>Número de achados</b>
1	Sólido Hipoecogenicidade Hipoecogenicidade marcante Microcalcificação Margem irregular ou microlobulada AP>T	0
2		0
3		0
4 A		1
4 B		2
4 C		3 ou 4
5		5

AP: Diâmetro anteroposterior.

T: Diâmetro transversal.

Fonte: (Kwak, 2011).

Russ e cols. (26) criaram um atlas para auxiliar na classificação do NT, sendo constituído por sete categorias (de 0 a 6) e três subcategorias (4 A; 4 B e 4 C). Nesta classificação foram agrupados os achados baseando-se no peso de seus respectivos ORs e nos seus valores preditivos positivos, incluindo não somente achados suspeitos, mas também achados benignos. Outro diferencial desse estudo foi a inclusão da elastografia como auxiliar para o ponto de corte entre as categorias 4 A e 4 B. Também avaliou o Doppler colorido (vascularização intranodular) e incluiu a macrocalcificação entre os achados a serem considerados (26). Os achados benignos foram incluídos na categoria 2. A presença de hipoecogenicidade foi outro determinante do ponto de corte entre as categorias 3 e 4 A. Já os quatro sinais de Kim (hipoecogenicidade marcante, microcalcificação, margem irregular ou microlobulada e  $AP>T$ ) foram determinantes nas categorias 4 C (presença de um ou dois sinais) e 5 (presença de três ou quatro sinais). A presença de linfonomegalia também foi importante preditor de risco de malignidade. Os autores incluíram a glândula normal na categoria 1 e a pendência de outro exame na categoria 0. Este estudo foi o único, dos estudos referidos, que utilizou o sistema de classificação citológica Bethesda, o associando com os achados ultrassonográficos (quadro 6).

Quadro 6. Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Russ e cols.

	<b>Achados Ultrassonográficos</b>	<b>Conduta</b>
1	Exame normal.	Sem acompanhamento.
2	Cisto simples, de parede fina e regular, sem vegetação; Nódulo esponjiforme isoecogênico sem vascularização central. Macrocalcificações isoladas, sem componente de tecido ou vascularização; Tireoidite subaguda: áreas ou placas (não nódulos) hipoeecogênicas sólidas. "White Knight": Áreas ou placas arredondadas hiperecogênicas, no contexto de tireoidite crônica autoimune, bem definido sem halo e múltiplas.	Acompanhamento. Possibilidades de PAAF: 1. Nódulo > 2 cm. 2. Aumento de dimensões do nódulo > 0,2 cm pelo menos em dois diâmetros. 3. História clínica suspeita.
3	Nódulo isogênico ou hiperecogênico sem altura maior que largura, ou macrocalcificação, ou vascularização central. Nódulo hipoeecogênico com halo, ou predominantemente cístico ou sem vascularização.	Acompanhamento. PAAF. Aumento do nódulo [passa para 4 A]). Possibilidades <sup>2</sup> de PAAF <sup>1</sup>
4 A	Nódulo isogênico ou hiperecogênico com AP>T, ou macrocalcificação ou com vascularização central. Nódulo hipoeecogênico, com halo ou predominantemente cístico ou sem vascularização central.	PAAF Elastografia.
4 B	Nódulo hipoeecogênico ovoide, predominantemente cístico, ou sem vascularização.	PAAF Elastografia
4 C	Um ou dois dos quatro sinais de Kim.	PAAF
5	Três ou quatro sinais de Kim e/ou a presença de uma adenopatia metastática.	PAAF
6	Carcinoma comprovado à citopatologia.	

<sup>1</sup> Possibilidades de PAAF: Nódulo > 2 cm; aumento de dimensões do nódulo > 0,2 cm pelo menos em dois diâmetros; história clínica suspeita.  
PAAF: Punção aspirativa por agulha fina.

A classificação anterior foi modificada por Moifo e cols. (43), sendo que os achados benignos e malignos foram agrupados de maneira semelhante. Nessa nova classificação foram excluídas as categorias 0; 4 C e 6. Macrocalcificação, avaliação do Doppler colorido e a elastografia também foram excluídas (43). O grupo também não fez menção à natureza do nódulo, como achado relevante. O termo moderadamente hipoecogênico foi valorizado, caracterizado como ecogenicidade igual ou maior que a musculatura superficial (26), e foi determinante para o ponto de corte entre a categoria 3 e 4 A. A categoria 4 B incluiu um ou dois sinais de Kim (16) e a categoria 5 incluiu mais que três sinais de Kim (16) e/ou linfonodomegalia (43) (quadro 7).

Quadro 7. Classificação dos achados ultrassonográficos proposta por Moifo e cols.

<b>Categorias</b>	<b>Achados US</b>
1	Tireoide normal
2	Cisto simples Nódulo espongiforme “White Knight” <sup>1</sup> Macrocalcificação isolada Tireoidite subaguda típica
3	Nenhum achado altamente suspeito Nódulo isoecogênico Nódulo hiperecogênico
4 A	Nenhum achado altamente suspeito Moderadamente hipoecogênico <sup>2</sup>
4 B	1 ou 2 sinais de Kim sem adenopatia
5	≥ 3 sinais de Kim com ou sem adenopatia

<sup>1</sup> Nódulo hiperecogênico no contexto da tireoide de Hashimoto.

<sup>2</sup> Ecogenicidade igual ou maior que a musculatura superficial. (26).

Kwak e cols. (44) criaram um escore, graduando os achados suspeitos através dos diferentes ORs para associação com malignidade, detectados na análise multivariada. Posteriormente, diferentes pesos (pontuações) foram computados para diferentes achados. Achados ultrassonográficos não preditores de malignidade tiveram valor 0. Cada achado suspeito recebeu uma pontuação, conforme a sua força de associação com malignidade, calculada através do OR, como mostra o quadro 8. Hipoecogenicidade marcante, margem irregular ou microlobulada e microcalcificação tiveram as maiores pontuações no escore de risco (quadro 8). O escore de risco total de cada nódulo foi obtido pela soma da pontuação de cada achado ultrassonográfico (quadro 9). Demonstrou-se um aumento na probabilidade de malignidade com o aumento na pontuação do escore. No entanto, eles não associaram o seu escore a uma classificação e nem incluíram achados benignos ou a análise do Doppler colorido na avaliação dos NTs.

Quadro 8. Resumo da tabela de associação entre achados ultrassonográficos dos nódulos tireoidianos e malignidade do estudo de Kwak e cols.

<b>Análise regressão logística e escore de risco de malignidade</b>			
Achados ultrassonográficos	Odds ratio	p	Escore de risco
Composição			
Sólido	2,697 (0,925; 7,864)	0,069	0
Predominantemente sólido (< 50% cístico)	1,508 (0,463; 4,915)	0,496	0
Predominantemente cístico (≥ 50% cístico)	2,232 (0,704; 7,073)	0,173	0
Aparência espongiiforme	1,000 (referência)		0
Ecogenicidade			
Hiper/Isoecogenicidade	1,00 (referência)		0
Hipoecogenicidade	2,602 (1,812; 3,737)	< 0,001	2
Hipoecogenicidade marcante	6,814 (4,149; 11,189)	< 0,001	6
Orientação			
Não paralela	2,337 (1,647; 3,317)	< 0,001	1
Paralela	1,000 (referência)		0
Forma			
Ovoide	1,00 (referência)		0
Irregular	1,325 (0,834; 2,105)	0,234	0
Margem			
Lisa e bem definida	1,00 (referência)		0
Microlobulada ou espiculada	5,998 (4,132; 8,708)	< 0,001	5
Mal definida	1,634 (1,06; 2,519)	0,026	1
Calcificações			
Microcalcificações	3,345 (2,402; 4,659)	< 0,001	2
Macrocalcificações	1,138 (0,756; 1,711)	0,536	0
Sem calcificações	1,00 (referência)		0

Destaque nas colunas sombreadas. A coluna da esquerda se refere aos achados ultrassonográficos e a coluna da direita à pontuação conforme a coluna do *Odds ratio*.

As colunas e linhas circundadas em vermelho mostram os achados que tiveram maior pontuação no escore de risco.

Fonte: (Kwak, 2013).

Quadro 9. Escore total da frequência de malignidade dos nódulos tireoidianos estudados nos grupos teste e de validação do estudo de Kwak e cols.

<b>Escore dos nódulos estudados</b>					
<b>Grupo teste</b>			<b>Grupo de validação</b>		
<b>Escore total*</b>	<b>n<sup>1</sup></b>	<b>Taxa de malignidade (%)</b>	<b>Escore total*</b>	<b>n<sup>1</sup></b>	<b>Taxa de malignidade (%)</b>
<b>0</b>	343	7.3	<b>0</b>	145	6.2
<b>1</b>	84	8.3	<b>1</b>	35	8.6
<b>2</b>	277	15.5	<b>2</b>	124	12.9
<b>3</b>	87	28.7	<b>3</b>	48	31.3
<b>4</b>	95	31.6	<b>4</b>	27	29.6
<b>5</b>	44	59.1	<b>5</b>	15	33.3
<b>6</b>	39	43.6	<b>6</b>	29	34.5
<b>7</b>	68	58.8	<b>7</b>	33	60.6
<b>8</b>	96	77.1	<b>8</b>	41	80.5
<b>9</b>	69	85.5	<b>9</b>	19	79
<b>10</b>	46	87	<b>10</b>	16	93.8
<b>11</b>	24	79.2	<b>11</b>	12	83.3
<b>12</b>	59	84.8	<b>12</b>	21	95.2
<b>13</b>	29	96.6	<b>13</b>	13	92.3
<b>14</b>	42	95.2	<b>14</b>	20	90
*Soma das pontuações dos achados US					
<sup>1</sup> Quantidade de nódulos estudados					

Fonte: (Kwak, 2013).

### III. OBJETIVOS

Classificar achados ultrassonográficos dos nódulos tireoidianos, a partir da sua associação com benignidade e malignidade, de acordo com o sistema de classificação citopatológica Bethesda e histopatologia.

Apresentar uma nova proposta para *THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM* (TIRADS) baseada nos resultados.

## **PARTE 2**

## **ARTIGO**

**A metodologia de estudo e os resultados obtidos mostrados a seguir são parte integrante de um artigo científico já submetido à publicação, intitulado “A Proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) that Incorporates Associations between Ultrasound Features and Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology”.**

Elsevier Editorial System(tm) for Ultrasound in Medicine and Biology

Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: A Proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) that Incorporates Associations between Ultrasound Features and the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Article Type: Original Contribution

Keywords: Thyroid nodules, thyroid cancer, ultrasound, Bethesda, Thyroid Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Reporting and Data System, Thyroid, cytopathology, histopathology, Fine Needle Aspiration Biopsy

Corresponding Author: Prof. Patricia Fátima Santos Teixeira, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: UFRJ

First Author: Ricardo L C Delfim, M.D.

Order of Authors: Ricardo L C Delfim, M.D.; Leticia C G Veiga; Ana Paula A Vidal, Ph.D.; Mario Vaisman, Ph.D.; Patricia Fátima Santos Teixeira, Ph.D.

Abstract: Different ultrasound features of 1413 thyroid nodules were evaluated intending to evaluate the malignancy risk, according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda), and to propose a new Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). Five features were positively associated with malignancy and received a weight of +1 in the score, while independent features received +2. Microcalcifications and irregular/microlobulated margins received +3, based on their highest odds-ratio values ( $> 10.0$ ). Features that were negatively associated received -2 or -1. A score of +1.5 had high sensitivity and specificity; however, a cut-off value of +2.5 (sensitivity: 97.4%; specificity: 48.4%) was applied for the transition between TIRADS 3 and 4. Overall, the frequency of malignancy was 0% and 1.4%, respectively for TIRADS 2 and 3; 7.8% for 4A; 35.3% for 4B; and 84.7% for TIRADS 5. Thus, the proposed TIRADS adequately assessed malignancy risk.

**Cover Letter**

RIO DE JANEIRO, January, 21st, 2014.

To the editor in chief of **ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY**.

We are submitting our manuscript: "A Proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) that Incorporates Associations between Ultrasound Features and the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology" for appreciation and possible publication as an ORIGINAL RESEARCH.

I attest that all named authors have seen and approved the article submitted and that no part of the manuscript has been published or is under consideration for publication elsewhere. The present research meets the ethics guidelines and adheres to the legal requirements of the country where the study was performed.

There is no possible conflict of interest and/or commercial involvement concerning the authors in respect to this study.

Best Regards,

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

1       **TITLE:** A Proposed Thyroid Imaging Reporting 1 and Data System (TIRADS) that  
2 Incorporates Associations between Ultrasound Features and the Bethesda System for  
3 Reporting Thyroid Cytopathology

4

5       **AUTHORS:**

6       Ricardo L C Delfim – (INSTITUTIONS: UFRJ; LABS; CDPI)

7       dr.ricardodelfim@gmail.com

8

9       Leticia Carrasco Garcez da Veiga (INSTITUTION: UFRJ)

10       leticiagarcez@infolink.com.br

11

12       Ana Paula Aguiar Vidal MD, PhD (INSTITUTION: UFRJ)

13       apavidal@hucff.ufrj.br

14

15       Mário Vaisman MD, PhD (INSTITUTION: UFRJ)

16       vaisman@hucff.ufrj.br

17

18       **Patrícia de Fatima dos Santos Teixeira\*** MD, PhD (INSTITUTION: UFRJ)

19       pfatima@hucff.ufrj.br

20

21       \* **Correspondent author**

22       Address for correspondence: Av Professor Rodolpho Rocco, 255 – HUCFF- Cidade

23       Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 21941-913. Phone: + 55 21 39382748. E-mail:

24       [pfatima@hucff.ufrj.br](mailto:pfatima@hucff.ufrj.br)

1     **ABSTRACT**<sup>1</sup>

2             Different ultrasound features of 1413 thyroid nodules were evaluated  
3     intending to evaluate the malignancy risk, according to the Bethesda System for  
4     Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda), and to propose a new Thyroid Imaging  
5     Reporting and Data System (TIRADS). Five features were positively associated with  
6     malignancy and received a weight of +1 in the score, while independent features  
7     received +2. Microcalcifications and irregular/microlobulated margins received +3,  
8     based on their highest odds-ratio values (> 10.0). Features that were negatively  
9     associated received -2 or -1. A score of +1.5 had high sensitivity and specificity;  
10    however, a cut-off value of +2.5 (sensitivity: 97.4%; specificity: 48.4%) was applied  
11    for the transition between TIRADS 3 and 4. Overall, the frequency of malignancy was  
12    0% and 1.4%, respectively for TIRADS 2 and 3; 7.8% for 4A; 35.3% for 4B; and  
13    84.7% for TIRADS 5. Thus, the proposed TIRADS adequately assessed malignancy  
14    risk.

15    **KEY WORDS:** Thyroid nodules; thyroid cancer; ultrasound; Bethesda; Thyroid  
16    Imaging Reporting and Data System; Breast Imaging Reporting and Data System;  
17    Thyroid; cytopathology; histopathology; Fine Needle Aspiration Biopsy.

18

19

20

21

22

23

24

25

---

<sup>1</sup> O *abstract* e o manuscrito não estão na formatação do artigo submetido à aprovação, recebido em formato PDF , pelo periódico ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, por ter sido copiado e inserido na dissertação.

## 1 INTRODUCTION

2 The incidence of thyroid nodules (TNs) has increased 2–4-fold in the past  
3 three decades, mainly due to the increased use and advancement of ultrasonography  
4 (US) technology (Dean et al. 2008; Cronan et al. 2008; Hegedus 2004; Li et al. 2012).

5 According to the guidelines and recommendations reported by different scientific  
6 societies (Cooper et al. 2009; Rosário et al. 2013), US is the most important tool for  
7 an initial evaluation of TNs, as it can detect and diagnose potentially malignant TNs.

8 US can also determine the need for fine needle aspiration biopsy (FNAB). A  
9 relatively good inter-observer agreement has been reported for the use of US, and the  
10 clinical application of US has been found to be reliable (Park et al. 2009; Wienke et  
11 al. 2003).

12 Previous studies have shown that certain US imaging characteristics of TNs  
13 are associated with a higher risk for cancer, including a solid  
14 composition and hypoechogenicity (Papini et al. 2002; Frates et al. 2005  
15 ), especially marked hypoechogenicity (Kim et al. 2002).

16 Other reported findings that are associated with a higher risk of cancer include: the  
17 presence of microcalcifications (Kim et al. 2002; Moon et al. 2008; Cappelli et al.  
18 2006), irregular or microlobulated margins (Kim et al. 2002; Moon et al. 2008;  
19 Cappelli et al. 2006), the absence of a halo surrounding the nodule (Hoang et al. 2007  
20 ), a thick halo (Chammas et al. 2005; Hovarth et al. 2009), predominantly  
21 central blood flow (Frates et al. 2003; Chammas et al. 2005), and a taller-than-wide  
22 shape (Kim et al. 2002; Moon et al. 2008; Cappelli et al. 2006).

23 Conversely, benign US features include hyperechogenicity concomitant with  
24 chronic thyroiditis, a spongiform appearance, the presence of a thin and regular halo

1 (Moon et al. 2008; Bonavita et al. 2009), a predominantly cystic nodule (Frates et al.  
2 2003), and the presence of a comet-tail artifact (Ahuja et al. 1996).

3           Recently, several authors (Horvath et al. 2009, Park et al. 2009; Kwak et al.  
4 2011; Russ et al. 2011; Moifo et al. 2013; Kwak et al. 2013) have proposed various  
5 modifications for a Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS),  
6 intending to achieve standardization of thyroid US reports, as demonstrated with the  
7 Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) (American College of  
8 Radiology 2003). The first group that intended to apply this classification (Horvath et  
9 al. 2009) described ten US patterns and their correlations with malignancy risk. The  
10 authors focused on significant patterns with low risk of malignancy; however, several  
11 other patterns that were described in this study are often difficult to determine in daily  
12 clinical practice. Another group (Kwak et al. 2011) created a practical and simplified  
13 scoring system based on the identification of suspicious findings, and each feature  
14 received an identical weighted score. It is important to note that benign features were  
15 not included in their evaluation. Meanwhile, Russ et al. (2011) created an atlas to  
16 classify TN disease using seven different US patterns according to TIRADS  
17 categories. This classification was further simplified by Moifo excluding Doppler  
18 evaluations and the presence of macrocalcifications from the analysis (Moifo et al.  
19 2013). More recently, a different classification and scoring system (that was not  
20 named TIRADS) was proposed (Park et al. 2009). This system involved the use of  
21 logistic binary regression to generate an equation according to an assessment of  
22 different odds ratios (ORs) for each US feature. Consequently, different weights were  
23 given to specific US features that were known to be positively or negatively  
24 associated with malignancy. In a multicentric study (Kwak et al. 2013), the necessity

1 of weighting each suspect feature differently 1 was demonstrated. However, these  
2 authors did not include benign features in their evaluation.

3 Ideally, a TIRADS should provide the proper decision-making tools for  
4 determining the necessity of FNAB. Therefore, the goals of this study were to  
5 describe the US features of benign and malignant TNs and to evaluate the risk of  
6 malignancy associated with each feature according to the Bethesda System for  
7 Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda) (Cibas et al. 2009), in concordance with  
8 histopathology. Accordingly, a new classification system for TIRADS is proposed.

9

## 10 **PATIENTS AND METHODS**

### 11 *Study design and population*

12 A retrospective case-control study was performed to evaluate the US features  
13 of 1413 TNs that underwent FNAB between January 2008 and June 2013 at two  
14 institutions (Figure 1). Selection criteria were based upon cytopathology and all  
15 FNAB samples had their cytopathology examined according to Bethesda  
16 classification (Cibas et al. 2009). Selected cases included TNs that exhibited suspect  
17 or malignant cytopathology (Bethesda V or VI) and which underwent surgery for  
18 histopathology evaluation. The control cases included TNs with benign cytopathology  
19 (Bethesda II). Most patients with control nodules underwent follow-up, and 6.5% of  
20 nodules underwent a second FNAB with concordant cytopathology. Histopathology  
21 confirmation was obtained for 2.0% of the control nodules analyzed (Figure 1), and  
22 this subgroup of benign nodules was thereafter considered a subgroup for analysis. In  
23 the latter sub analysis including benign nodules with confirmatory histopathology or  
24 second FNAB as “controls”, a comparison was performed with those, malignant  
25 nodules (also with confirmatory histopathology,), which were maintained as “cases”.

1 All patients were referred for FNAB or 1 surgery in an outpatient clinical  
2 setting, by their own physicians. The present study does not represent an  
3 interventional study and it was approved by the local ethics committee  
4 (053560/2012). In addition, all of the patients provided informed consent after  
5 receiving a clear explanation of the FNAB procedure, limitations, and possible  
6 complications.

7

### 8 ***Thyroid US and FNAB evaluations***

9 US and FNAB were performed by the same expert radiologist who has over 20  
10 years of experience with US and more than 10 years of experience performing FNAB.

11 The US exams were performed using a 7–15 MHz linear array probe, a color Doppler  
12 HDI 5000 ultrasound machine (Philips Medical System, Bothel, WA, USA), a Xario  
13 ultrasound system for cardiac resynchronization therapy (Xario SSA-660A [Toshiba  
14 Medical System Corporation, Otawara, Tochigi, Japan]), a Logiq 5 Expert ultrasound  
15 machine (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA), and Logiq E9 ultrasound  
16 equipment (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA).

17 After a short interview, US examinations were performed prior to FNAB. US  
18 features for each lesion were meticulously classified immediately after the exam.  
19 Specimens obtained from FNAB were fixed in 95% ethyl alcohol for Papanicolau  
20 staining, and then underwent a cytopathology examination. All cytopathology reports,  
21 issued prior to the Bethesda report (Cibas et al. 2009), were reviewed by a single  
22 pathologist to establish the new classification system.

23 Five percent of the US records were also randomly selected and re-evaluated  
24 by an external researcher with expertise in US. A high index of concordance was  
25 observed between the two researchers (Kappa = 0.99; P < 0.001).

1 All nodules were evaluated and classified according 1 to the presence of 20 US  
2 features (Figure 2). These US features were included in the multiple logistic  
3 regression analysis that was performed in order to determine whether they were, or  
4 were not, independently associated with malignancy risk. According to the literature  
5 (Papini et al. 2002; Frates et al. 2005; Kim et al. 2002), 13 of these features were  
6 previously associated with malignancy, including: a solid appearance (> 90% of its  
7 composition), hypoechogenicity (any degree), hypoechogenicity  $\geq$  moderate (similar  
8 or greater than that for the anterior muscle), marked hypoechogenicity (greater than  
9 that for the anterior muscle), the presence of peripheral and/or inner  
10 microcalcifications, absence of a halo, irregular thick halo, irregular or microlobulated  
11 margin, blurred margin, non-ovoid shape, taller-than-wide shape, presence of any  
12 degree of central blood flow, and predominantly central blood flow. Conversely, the  
13 following five US features are considered to potentially provide a protective effect  
14 against malignancy (Moon et al. 2008; Bonavita et al. 2009; Frates et al. 2003; Ahuja  
15 et al. 1996): spongiform appearance, hyperechogenicity, eggshell calcifications,  
16 colloid crystals, and a thin regular halo. Indeterminate features for risk association  
17 (based on insufficient data available in the literature) that were assessed included:  
18 peripheral and/or inner macrocalcifications and hyperechogenic foci.

19

### 20 ***Statistical analysis***

21 Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social  
22 Sciences (SPSS) for Windows program, version 17.0. Continuous variables are  
23 presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) (median), and were compared  
24 between two groups by the Mann-Whitney test. Comparisons among three or more  
25 groups were assessed by the Kruskal-Wallis test. Categorical variables were

1 expressed as percentages and were compared by the 1 Chi-squared test ( $\chi^2$ ) or Fisher's  
2 exact test in bivariate analysis. Binary logistic regression was applied to detect, in a  
3 multivariate analysis, which specific covariates (US features) were independently  
4 associated with malignancy.

5 According to the different odds ratios (ORs) obtained in the multivariate  
6 analysis, a score was proposed, with different weights given to each specific feature.  
7 The features that were associated with malignancy risk received higher weights  
8 according to their grade of association. Features that were found to be associated with  
9 malignancy risk in the bivariate analysis, and that were not found to be independently  
10 associated in the multivariate analysis, received a weight of +1; while independent  
11 variables received a weight of +2. Furthermore, for features strongly associated with  
12 malignancy risk (OR > 10.0), a weight of +3 was given. Features independently  
13 associated with a protective effect received a weight of -2, while those not  
14 independently associated with a protective effect received a weight of -1.

15 A ROC curve was generated to detect which score was associated with better  
16 sensitivity and specificity for suspicious/malignant cytopathology.

17

## 18 **RESULTS**

19 This study evaluated 1413 TNs (Figure 1), of which 1174 (83.1%) were  
20 category II, 155 (11.0%) were category V, and 84 (5.9%) were category VI, according  
21 to Bethesda classification criteria. Histopathology was obtained for all of the TNs  
22 with malignant or suspect cytopathology (n = 239). A high diagnostic concordance  
23 between cytopathology and histopathology was observed (Kappa = 0.96; P < 0.001).  
24 Histopathology confirmed the cytopathology diagnosis in 98.7% (153/155) and 98.8%  
25 (83/84) of category V and VI nodules. Among the benign nodules, the confirmatory

1 diagnosis was obtained in a subgroup of 1 the sample (n = 99, [8.4%]), by  
2 histopathology (n=23) or second FNAB (n=76).

3

#### 4 *Associations between US features and Bethesda cytopathology results*

5 All suspect US features were proportionally more frequent according to the  
6 grade of cytopathology suspicion (Table 1). The number of suspect US features was  
7 also higher according to the risk of malignancy identified by cytopathology (Figure  
8 3). A bivariate analysis showed an association between each US feature and a risk of  
9 suspect or malignant cytopathology (Table 2). The risk for confirmed malignancy,  
10 including that for a subgroup of nodules with confirmed diagnosis (including benign  
11 and malignant ones), is presented in the same Table 2.

12 In Table 3, the results from the multivariate analysis performed are listed, and  
13 they describe the features found to be independently associated with the reported  
14 endpoints (i.e., “malignant cytopathology” or “confirmed malignancy”).

15 In the subgroup analysis performed, the same features were associated with  
16 both risk and protection. However, five of the features were non-significant (i.e.,  
17 blurred margin, irregular thick halo, colloid crystal, hyperechogenic focus, and  
18 macrocalcification).

19 A blurred margin was identified as a feature negatively associated with  
20 malignancy (Tables 2 and 3). However, it was also associated with a positive risk for  
21 a Hashimoto diagnosis, since 23.9% of the nodules examined had this diagnosis at  
22 cytopathology. In contrast, 5.5% of those nodules did not present this US feature (OR:  
23 5.3 [3.5–8.2];  $P < 0.001$ ).

24 None of the spongiform nodules were malignant, yet this feature was not  
25 independently associated with malignancy risk, not even negatively.

1

2 ***TIRADS scoring***

3 A scoring system was established after logistic multiple regression and after  
4 different weights were assigned to each feature according to their association with  
5 malignancy risk at cytopathology (Figure 4). The features that were not independently  
6 associated with malignancy risk received a weight of +1 (i.e., macrocalcification, non  
7 ovoid shape, marked hypoechogenicity, absence of halo, irregular thick halo), while  
8 independent variables received a weight of +2 (i.e., solid appearance, predominantly  
9 central flow, hyperechogenic focus, hypoechogenicity [any degree], hypoechogenicity  
10  $\geq$  moderate). Microcalcification and an irregular or microlobulated margin received a  
11 weight of +3, since their OR was much higher (i.e.,  $> 10.0$ ) compared to the other  
12 features. Features that were independently associated with a protective effect (i.e.,  
13 blurred margin) received a weight of -2, and those that were not independently  
14 associated with a protective effect received a weight of -1 (i.e., spongiform  
15 appearance, colloid crystal, hyperechogenicity, thin and regular halo). Overall, the  
16 scores assigned to the Bethesda category V and VI nodules were higher than those  
17 assigned to the category II nodules, ( $2.6 \pm 2.5$  [2.0] vs.  $8.8 \pm 3.18$  [9.0];  $P < 0.001$ )  
18 (Figure 5).

19 The ROC curve that was generated showed that a score of -1.5 would provide  
20 100% sensitivity and 99.7% specificity, and thus, represented a good cut-off value for  
21 predicting the probability of benign status (Figure 6). To identify suspect nodules, a  
22 cut-off value of +2.5 (with 97.4% sensitivity and 48.4% specificity) was used for the  
23 transition between TIRADS 3 and 4. This cut-off provided high sensitivity, despite  
24 having low specificity, in identifying potentially suspect nodules. The selected cut-off  
25 for malignancy rate (TIRADS 5) was 9.0, which was the median score obtained for

1 the Bethesda V and VI nodules (Figure 6). To separate T 1 IRADS 4A from 4 B, the cut2  
2 off value selected was 5.5 (i.e., an addition of 3.0 to the cut-off value 2.5) based on  
3 the weight given to the features that were highly and independently associated with  
4 malignancy rate by cytopathology (Figure 5). Using these proposed criteria for  
5 TIRADS, the frequency of malignant or suspect findings by cytopathology was very  
6 similar to that reported by the American College of Radiology for BIRADS (Table 4).

7

## 8 **DISCUSSION**

9 In this study, a new TIRADS is proposed in order to address the lack of  
10 standardization in the registration data currently collected for US and to help  
11 determine if FNAB is needed. Using this system, a good association between the  
12 categories and malignancy risk was observed, similar to that reported for the well  
13 established BIRADS for mammary cancer. To our knowledge, no other studies have  
14 quantified (by giving different weights to each feature) positive and negative US  
15 features of TNs, while also identifying suspicious and protective factors for  
16 malignancy. In the current study, 20 US features were evaluated to determine their  
17 association with malignancy rate. Consistent with the results of previous studies  
18 (Frates et al. 2005; Kwak et al. 2011; Kwak et al. 2013), a combination of suspicious  
19 features was found to increase malignancy risk.

20 Previous studies have evaluated different degrees of hypoechogenicity as a  
21 unique risk feature for malignancy, yet the grades of hypoechogenicity were not  
22 differentiated. In the present study, hypoechogenicity grade was divided into three  
23 categories, and gradation of hypoechogenicity was found to play an important role in  
24 the proposed scoring system. Different scores were assigned for each category of  
25 hypoechogenicity as follows: +2 (any degree), +4 ( $\geq$  moderate), and +5 (marked). We

1 also can infer that apart from moderate hypoechogenicity 1 there is an increasing of  
2 malignancy risk, and that not only marked hypoechogenicity should be associated  
3 with this risk. In previous studies, moderate hypoechogenicity has been characterized  
4 as being slightly greater than that observed for strap muscle (Russ et al. 2011; Moifo  
5 et al. 2013). In the present study, moderate hypoechogenicity was defined as being  
6 similar to that of strap muscle.

7 The presence of calcifications, particularly microcalcifications, has been found  
8 to increase malignancy risk (Papini et al. 2002, Frates et al. 2005; Kim et al. 2002).  
9 Moreover, the size of microcalcifications has been reported to range from 0.5 mm to  
10 3.0 mm (Papini et al. 2002, Moifo et al. 2013; Moon et al. 2008; Kim et al. 2002; Park  
11 et al. 2009; Kwak et al. 2013; Wang et al. 2006). Consequently, there is an overlap  
12 between the classifications of micro- and macrocalcifications in various studies, and  
13 an absence of macrocalcification reporting in other studies (Kwak et al. 2011; Kwak  
14 et al. 2013). It has also been proposed that the presence of macrocalcifications should  
15 be considered a suspicious feature (Moon et al. 2008; Wang et al. 2006). Additionally,  
16 it can be difficult to distinguish microcalcifications from crystal colloids when a  
17 comet-tail artifact is absent, and this feature (crystal colloid) usually arises within a  
18 benign nodule (Ahuja et al. 1996). In uncertain cases, hyperechogenic focus is the  
19 appropriate term to be applied, as this feature may be associated with malignancy, as  
20 observed in the present study.

21 A non-ovoid shape (i.e., a tall nodule) was also associated with malignancy  
22 risk, consistent with previous reports (Hoang et al. 2007; Moon et al. 2008; Cappelli  
23 et al. 2006; Park et al. 2009; Kwak et al. 2011; Russ et al. 2011; Moifo et al. 2013;  
24 Kwak et al. 2013). Furthermore, in the present analysis, the relation between the tall  
25 and the longitudinal measure, in addition to the transverse measure, was useful.

1 Doppler flow was included in the present 1 TIRADS, similar to other studies  
2 (Russ et al. 2011; Horvath et al. 2009). Previously, the detection of any degree of  
3 internal blood flow was positively related to malignancy risk (Cappelli et al. 2006;  
4 Papini et al. 2002). However, in the present study, only predominant central blood  
5 flow was found to be an independent factor associated with malignancy risk. Similar  
6 results regarding nodule vascularity have been reported in other studies (Chammas et  
7 al. 2005; Frates et al. 2003).

8 The presence of blurred margins has been considered a factor associated with  
9 malignancy, although this feature was identified as an independent factor for benign  
10 status in the present study. By its association with Hashimoto thyroiditis, the results  
11 support that a high number of Hashimoto pseudonodules were aspirated in the control  
12 group. Unlike blurred margins, irregular or microlobulated margins were found to be  
13 important features related to malignancy risk, in accordance with previous studies  
14 (Kim et al. 2002; Moon et al. 2008; Cappelli et al. 2006).

15 All mixed and predominantly cystic nodules were found to be benign,  
16 including those with a spongiform appearance. These results are in accordance with  
17 previously published recommendations that a FNAB should not be performed for this  
18 type of TN (Cooper et al. 2009). In contrast, Kwak et al. (2013) reported that 7.3% of  
19 spongiform nodules and 10.7% of hyper/isoechogetic modules were malignant.  
20 Taken together, these findings suggest that the various features present in the same  
21 nodule, and not one single feature, are of crucial importance. Furthermore, the  
22 combination of positively and negatively associated features of a TN should be  
23 evaluated to provide an overall score.

24 In accordance with BIRADS, category 4A in the present TIRADS is proposed  
25 as the cut-off for FNAB indication. Moreover, the association between TIRADS and

1 malignancy was consistent with that observed 1 in previous studies and with BIRADS  
2 (Horvath et al. 2009; Kwak et al. 2011; Russ et al. 2011; Moifo et al.  
3 2013; American College of Radiology 2003) (Table 4). Nodule  
4 growth rate, personal or family history of high risk, specific clinical findings, and the  
5 presence of abnormal lymph nodes (Cooper et al. 2009; Rosário et al. 2007; Rosário  
6 et al. 2013) should also be included in an evaluation of TNs, mainly in relation to  
7 categories 3 and 4 A. The presence of those features, not related to US, should lead to  
8 better investigate these nodules, as diagnostic indicators of higher risk of malignancy.

9 Most suspicious features are not even present in one nodule, while benign and  
10 malignant features may overlap. In the present study and other studies (Frates et al  
11 2005; Kwak et al. 2011; Kwak et al. 2013), a combination of suspicious findings was  
12 found to increase malignancy risk. Moreover, a feature with a high OR has been  
13 found to more strongly correlate with malignancy risk compared with the  
14 manifestation of two minor features (Kwak et al. 2011; Kwak et al. 2013).

15 A limitation of the present study is that only Bethesda categories II, V, and VI  
16 TNs were evaluated. The use of selection criteria based on cytopathology may also  
17 have led to the exclusion of follicular carcinomas from the analyses performed, since  
18 cytopathology alone does not confirm this diagnosis. However, papillary carcinomas  
19 are currently the most prevalent, well-differentiated thyroid carcinoma diagnosed, and  
20 cytopathology remains the most important decision tool for the referral of patients to  
21 surgery or not.

22 Another limitation of the present study was the low rate of histopathology  
23 confirmation among the benign nodules at cytopathology, and this has been a  
24 limitation of previous studies for ethical reasons (Horvath et al. 2009, Park et al.  
25 2009; Kwak et al. 2011; Russ et al. 2011; Moifo et al. 2013; Kwak et al. 2013).

1 Few studies have proposed a correlation 1 between TIRADS and a  
2 cytopathology evaluation, simultaneous with histopathology (Horvath et al. 2009;  
3 Park et al. 2009; Kwak et al. 2011; Moifo et al. 2013); or between  
4 US features and Bethesda classification (Russ et al. 2011). Here, cytopathology and  
5 histopathology results showed high agreement. Moreover, the same US features were  
6 associated with malignancy risk by histopathology and cytopathology, despite a  
7 decrease in statistical significance in the subgroup analysis of TNs with a confirmed  
8 diagnosis. The lack of statistical power might be due to the smaller sample size in this  
9 subgroup analysis, thereby representing another limitation of the present study.  
10 Lastly, this was not a multicenter study, and all procedures were performed by a  
11 single examiner. Moreover, reproducibility was indirectly assessed by analyzing the  
12 concordance between two sonographers for a subgroup of randomly selected nodules.

13 In conclusion, this newly proposed TIRADS involves the quantification of  
14 positive and negative features associated with US, with different weights assigned to  
15 each. As a result, malignancy risk at cytopathology for different categories were  
16 reported, and an adequate association was achieved. Further studies are needed to  
17 validate the present findings.

18

19

**Table 1** - Evaluation of the frequency of US features of TNs, according to Bethesda cytology results

2

<b>SUSPECT FEATURES</b>	<b>Bethesda categories on cytology</b>			<b>P-value</b>
	<b>II</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	
Solid appearance	48.5 %(n=567)	92.3% (n = 143)	92.0% (n = 77)	<b>&lt; 0.001</b>
Hypoechogenicity (including slight; moderate, or marked)	34.2 %(n=401)	93.5% (n = 145)	93.0% (n = 78)	<b>&lt; 0.001</b>
Hypoechogenicity $\geq$ moderate	12.9% (n = 149)	63.0% (n = 97)	73.5% (n = 61)	<b>&lt; 0.001</b>
Marked hypoechogenicity	3.7% (n = 43)	26.5%(n = 41)	22.6% (n = 19)	<b>&lt; 0.001</b>
Microlobulated/irregular margin	0.7% (n = 8)	34.8% (n = 54)	40.5% (n = 34)	<b>&lt; 0.001</b>
Blurred margin	11.7% (n = 136)	16.6% (n = 25)	27.4% (n = 23)	<b>&lt; 0.001</b>
Absence of halo	77.5% (n = 504)	90.9% (n = 140)	86.9% (n = 73)	<b>&lt; 0.001</b>
Irregular thick halo	0.6% (n = 7)	2.6% (n = 4)	1.2% (n = 1)	0.09
Microcalcification	2.1% (n = 25)	39.0% (n = 60)	52.4% (n = 44)	<b>&lt; 0.001</b>
Taller-than-wide shape	8.7% (n = 101)	8.0% (n = 14)	19.8% (n = 18)	<b>0.020</b>
Non ovoid shape	9.0% (n = 104)	9.0% (n = 14)	18.1% (n = 15)	<b>0.026</b>
Any central flow	71.1% (n = 820)	66.0% (n = 95)	72.3% (n = 60)	0.424
Predominantly central flow	3.2% (n = 37)	14.2% (n = 22)	11.9% (n = 10)	<b>0.001</b>
	<b>Bethesda categories on cytology</b>			
<b>Benign FINDINGS</b>	<b>II</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>P-value</b>
Spongiform nodule	2.0% (n = 24)	0	0	0.083
Egg calcification	0.2% (n = 2)	0	0	0.467
Colloid crystals	2.3% (n = 27)	0	0	0.062
Hyperechogenicity	2.6% (n = 30)	0	0	<b>0.044</b>
Thin regular halo	21.9% (n = 256)	7.1% (n = 11)	11.9% (n = 10)	<b>&lt; 0.001</b>
	<b>Bethesda categories on cytology</b>			
<b>Indeterminate FINDINGS</b>	<b>II</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>P-value</b>
Hyperechogenic focus	7.2 %(n = 84)	12.9% (n = 20)	9.5% (n = 8)	0.057
Macrocalcification	4.2% (n = 49)	14.2% (n = 22)	16.7%(n = 14)	<b>&lt; 0.001</b>

1 **Table 2-** Frequency of US features in association with suspected or malignant cytology and/or with malignancy on histopathology

	US findings according to benign or suspect/malignant cytology (n = 1413)			US features and confirmed malignancy risk (n = 338)		
	Benign (n = 1174)	Suspect/Malignant (n = 239)	OR (CI); P-value	Benign	Malignant	OR (CI); P-value
Solid appearance	48.7% (n = 567)	92.1% (n = 220)	<b>12.3 (7.6–19.9); &lt; 0.001</b>	53.1% (n = 52)	92.1%(n = 220)	<b>10.2(4.5–18.9); &lt; 0.001</b>
Hypoechoogenicity (any degree)	34.1% (n = 401)	93.3% (n = 223)	<b>26.8 (15.8–45.0); &lt; 0.001</b>	38.4% (n = 38)	93.3% (n = 223)	<b>22.3 (11.7–42.8); &lt; 0.001</b>
Marked hypoechoogenicity	3.7% (n = 43)	25.1% (n = 60)	<b>8.8 (5.8–13.5); &lt; 0.001</b>	3.3% (n = 3)	25.1% (n = 60)	<b>9.9 (3.0–32.6); &lt; 0.001</b>
Hypoechoogenicity ≥moderate	12.9% (n = 149)	66.7% (n = 158)	<b>13.5 (9.8–18.6); &lt; 0.001</b>	13.1% (n = 13)	66.7% (n = 158)	<b>13.2(6.9–25.2); &lt; 0.001</b>
Microlobulated/irregular margin	0.7% (n = 8)	36.8% (n = 88)	<b>84.5 (40.2–178); &lt; 0.001</b>	1.0% (n = 1)	36.4% (n = 87)	<b>56.1 (7.7–409); 0.001</b>
Blurred margins	11.7% (n = 136)	20.4% (n = 48)	<b>1.9 (1.3–2.8); &lt; 0.001</b>	12% (n = 11)	20.0% (n = 47)	1.8 (0.9–3.76); 0.147
Absence of halo	77.5% (n = 904)	89.5 (n = 43)	<b>2.5 (1.6–3.8); &lt; 0.001</b>	74.7% (n = 68)	90.3% (n = 215)	<b>3.2 (1.7–5.9); &lt; 0.001</b>
Irregular/thick halo	0.6 % (n = 7)	2.1% (n = 5)	<b>3.5 (1.0–11.3); 0.05</b>	0%	2.1% (n = 5)	1.0 (1.0–1.01); 0.628
Microcalcification	2.1% (n = 25)	43.7% (n = 104)	<b>35.6 (22.2–57.1); &lt; 0.001</b>	3.0% (n = 3)	43.7% (n = 104)	<b>24.8 (17.6–80.6); 0.001</b>
Taller-than-wide	8.7% (n = 101)	12.8% (n = 29)	1.5 (0.9–2.4); 0.58	6.1% (n = 6)	12.8% (n = 29)	2.3 (0.9–5.7); 0.07
Non ovoid shape	9.0% (n = 104)	12.5% (n = 29)	<b>1.4 (0.9–2.2); 0.06</b>	3.4% (n = 3)	12.5% (n = 29)	<b>4.1 (1.2–13.8); 0.015</b>
Predominantly central flow	3.2% (n = 37)	13.4% (n = 32)	<b>4.7 (2.9–7.8); &lt; 0.001</b>	4.3% (n = 4)	13.4% (n = 32)	<b>3.4 (1.2–9.9); 0.02</b>
Any central flow	71% (n = 820)	68.3% (n = 155)	0.9 (0.6–1.2); 0.40	76.1% (n = 70)	67% (n = 152)	0.7 (0.3–1.1); 0.10
Spongiform	2.0% (24)	0%	<b>0.98 (0.97–0.98); 0.001</b>	2.0% (n = 2)	0%	<b>0.98 (0.95–1.0); 0.08</b>
Hyperechogenicity	2.6% (n = 30)	0%	<b>0.97 (0.96–0.98); 0.04</b>	2.0% (n = 2)	0%	<b>0.98 (0.95–1.0); 0.08</b>
Colloid crystal	2.3% (n = 27)	0%	<b>0.97 (0.96–0.99); 0.01</b>	1.0% (n = 1)	0.4% (n = 1)	0.415 (0.03–6.7); 0.253
Regular, thin halo	21.9% (n = 256)	8.8% (n = 21)	<b>0.344 (0.2–0.55); &lt; 0.001</b>	25.3% (n = 23)	8.0%(n = 9)	<b>0.25 (0.13–0.49); 0.001</b>
Egg calcification	0.2% (n = 2)	0%	0.99 (0.99–1.0); 0.648	0	0	NE
Hyperechogenic foci	7.2 % (n = 84)	11.7% (n = 28)	<b>1.7 (1.1–2.7); 0.03</b>	9.8% (n = 9)	11.7% (n = 28)	1.22 (0.5–2.7); 0.388
Macrocalcification	4.2% (n = 49)	15.1% (n = 36)	<b>4.0 (2.6–6.4); 0.001</b>	7.6% (n = 7)	15.5% (n = 37)	2.2 (0.9–5.1); 0.122

2 OR: odds ratio; CI: confidence interval. NE= not evaluated

1 **Table 3- US features which were independently associated with suspected or**  
 2 **malignant cytology and/or with confirmed malignancy**

US Features	US findings			
	suspect/malignant cytology		Risk of confirmed malignancy	
	OR (CI)	P-value	OR (CI)	P-value
Microcalcifications	12.60 (6.30–25.2)	< 0.001	12.0 (2.6–54.5)	0.01
Microlobulated/ irregular margin	28.79(10.9–75.8)	< 0.001		
Solid appearance	5.14 (2.80–9.44)	< 0.001	3.87 (1.5–9.7)	0.04
Hypoechoogenicity (any degree)	4.71 (2.36–9.39)	< 0.001	4.3 (1.67–11.1)	0.02
Hypoechoogenicity $\geq$ moderate	3.45 (1.98–9.02)	< 0.001	3.4 (1.29–9.16)	0.014
Blurred margin	0.38 (0.18–0.79)	0.009		
Hyperechogenic focus	4.01 (2.16–7.45)	< 0.001	3.06 (1.1–8.3)	0.028
Predominant central flow	2.28 (1.2–5.13)	0.045		

3 OR: odds ratio; CI: confidence interval.

4

5

6

7

8

1 Table 4- Various Thyroid Report Systems that have been proposed compared with BIRADS, and their association with malignancy categories

CATEGORIES AND ASSOCIATION WITH MALIGNANCY								
Thyroid Report Systems Based on BIRADS categories	2	3	4a	4b	4c	5	6	
	Howard et al.	Benign 0%	3.4%	9.0%	27%		87%	100%
	Kwak et al.		1.7%	3.3%	9.2%	44.4-72.4%	87.5%	
	Russ et al.		OR 0.08 (0.04-0.16)	OR 0.22 (0.09-0.53)	OR 2.7 (1.73-4.2)	OR 78.7 (33-187)	∞	
	Moifo et al.		2.2%	5.9%	57.9%		100%	
	Current study		1.4%	7.8%	35.5%		84.7%	
	<b>BIRADS</b>	Probably benign < 2%	Low suspicious 2-10%	Intermediate suspicious 10-50%	Moderate grade of suspicious 50-95%	Highly suspicious > 95%	Previously known as malignant 100%	
THYROID US EVALUATION AND CLASSIFICATION WITH CATEGORIES NOT BASED ON BIRADS								
Park et al.	TUS 1 Highly suggestive of benign 0-7%	TUS2 Probably benign 8-23%	TUS3 Indeterminate 24-50%	TUS4 Probably malignant 51-0%		TUS5 Highly suggestive of malignancy 91-100%		

## 1 **ACKNOWLEDGEMENTS**

2 We thank to FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

**1 REFERENCE LIST**

- 2 Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet  
3 tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996;24(3):129-133.
- 4 American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system,  
5 breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 4th ed. Reston, Va:  
6 American College of Radiology 2003.
- 7 Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J. Pattern  
8 recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be  
9 left alone? *AJR Am J Roentgen* 2009;193:207-213.
- 10 Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D,  
11 Agosti B, Rosei EA. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol*  
12 2006;155:27-31.
- 13 Chammas MC, Gerhard R, De Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo  
14 M, Ferraz A, Cerri GG. Thyroid nodules: Evaluation with power Doppler and  
15 Duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngology Head and Neck Surg*  
16 2005;132(6):874-88.
- 17 Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology.  
18 *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665..
- 19 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid  
20 Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen  
21 BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F,  
22 Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American  
23 Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and  
24 differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- 25 Cronan JJ. Thyroid Nodules: Is it time to turn off the US Machines?  
26 *Radiology* 2008;247(3):602-4.
- 27 Dean SD, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research  
Clinical Endocrinology & Metab* 2008;22(6):901-11.

1 Frates MC, Benson CB, Charboneau 1 JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG,  
2 Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo  
3 CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC,  
4 Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of  
5 thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus  
6 Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800

7 Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color  
8 Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J*  
9 *Ultrasound Med* 2003; 22:127-131.

10 Hegedus L. Clinical Practice. The Thyroid nodule. *N Eng J Med*  
11 2004;351(17):1764-1771.

12 Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid  
13 malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27(3):847-60.

14 Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez  
15 M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk  
16 for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1748-1751.

17 Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New  
18 sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of  
19 nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-  
20 691.

21 Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS,  
22 Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of  
23 nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*  
24 2011;260(3):892-899

25 Kwak JY1, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, Jung SL, Kim EK,  
26 Kim JA, Kim JH, Kim KS, Lee JH, Lee JH, Moon HJ, Moon WJ, Park JS, Ryu  
27 JH, Shin JH, Son EJ, Sung JY, Na DG; Korean Society of Thyroid Radiology  
28 (KSThR); Korean Society of Radiology. Image Reporting and Characterization

- 1 System for Ultrasound Features 1 of Thyroid Nodules: Multicentric Korean  
2 Retrospective Study. *Korean J Radiol* 2013;14(1):110-117.
- 3 Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on  
4 the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence  
5 trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and result  
6 registry, 1990-2008. *Thyroid* 2012;23(1):103-10.
- 7 Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG. Reliability of Thyroid  
8 Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Differentiating  
9 Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Open Journal of Radiology*  
10 2013;3(3):103-107.
- 11 Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun  
12 JS, Lee DH; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck  
13 Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter  
14 retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-770.
- 15 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F,  
16 Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable  
17 thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin*  
18 *Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- 19 Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. A proposal for  
20 a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid  
21 carcinoma. *Thyroid* 2009; 19(11):1257-1264.
- 22 Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver  
23 agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant  
24 nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W416-W423
- 25 Rosário PW, Tavares Junior WC, Biscolla RPM, Purisch S, Maciel RMB.  
26 Usefulness of neck ultrasonography in the follow-up of patients with  
27 differentiated thyroid cancer. *Metab Endocrinol Bras Arch* 2007;51(4):593-600  
28

1 Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maia AL, Vaisman  
2 M; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Thyroid nodule and  
3 differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Brazil Arch  
4 Endocrinol Metabol. 2013;57(4):240-64.

5 Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, “The Thyroid  
6 Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for Ultrasound of the Thyroid,”  
7 Journal of Radiology 2011;92;(7-8):701-13.

8 Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K. Association of sonographically detected  
9 calcification with thyroid carcinoma. Head & Neck 2006; 28(12):1077-83.

10 Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH & Mittelstaedt CA.  
11 Sonographic features of benign nodules: interobserver reliability and overlap  
12 with malignancy. J ultrasound Med 2003; 22:1027-1031.

13

14

#### 15 **FIGURE LEGENDS**

16 Figure 1- Overview of the TN cases examined in this study based on cytopathology  
17 results.

18 Figure 2- US features evaluated for the TNs studied.

19 Figure 3- Number of suspect US features according to Bethesda classification.

20 Figure 4- Proposed TIRADS scoring system

21 Figure 5-Proposed scoring, according to Bethesda cytopathology results.

22 Figure 6- ROC curve to evaluate points of the proposed scores associated with high  
23 sensitivity and specificity for malignancy. \*The area under the curve is 0.921  
24 (confidence interval: 0.901–0.941).

25

26

27

Figure  
[Click here to download high resolution image](#)

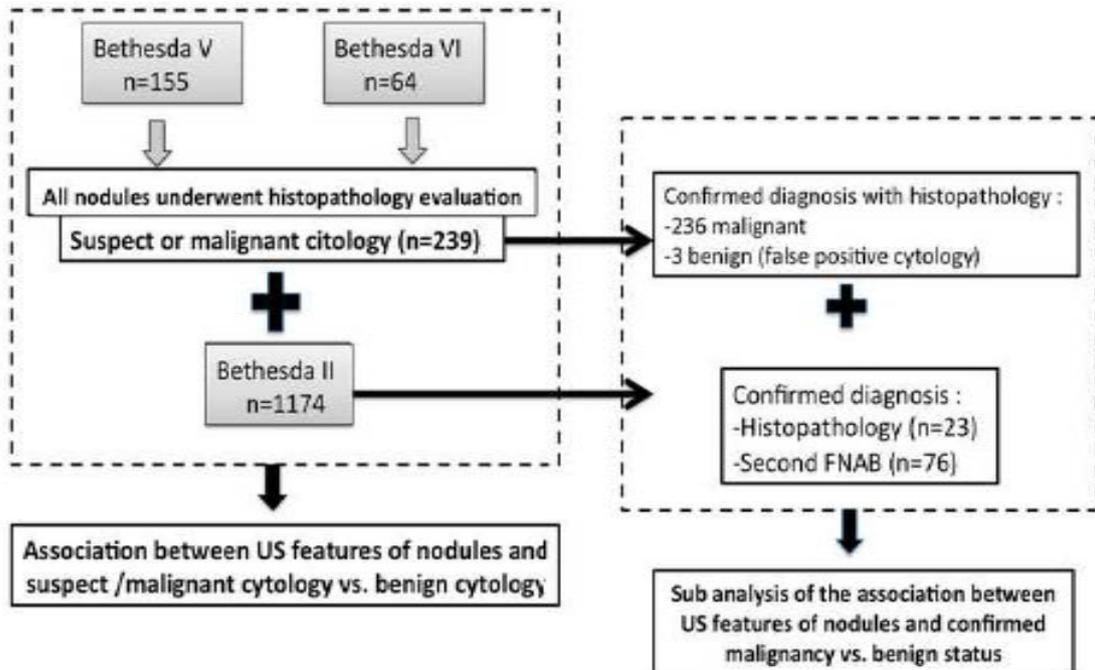


Figure  
[Click here to download high resolution image](#)

According to composition	SOLID APPEARANCE (> 90% of nodule component is solid)
	SPONGIFORM ASPECT* <ul style="list-style-type: none"> <li>A mixed predominantly cystic with multiple degenerative areas</li> </ul>
According to grade of echogenicity of the solid component	HYPERECHOGENIC (echogenicity greater than the thyroid parenchyma)
	HYPOECHOGENIC AT ANY DEGREE (less echogenic than thyroid parenchyma at any degree)
	HYPOECHOGENIC $\geq$ MODERATE (similar or greater than strap muscle)
	MARKED HYPOECHOGENICITY (greater than strap muscle)
According to the margin aspect and halo	MICROLOBULATED OR IRREGULAR MARGINS
	BLURRED MARGINS (not well defined with clear surface)
	ABSENCE OF HALO
	THIN REGULAR HALO (Complete and regular, < 2mm in thickness)
According to the presence of calcifications or crystal colloids	IRREGULAR AND THICK HALO (about 2 mm)
	MICROCALCIFICATIONS (peripheral and/or inner microcalcifications, defined by hyperchogenic focus < 2mm, either with or without acoustic shadow)
	MACROCALCIFICATIONS (peripheral and/or inner hyperechogenic coarse or focus > 2mm, either with or without acoustic shadow)
	EGG SHELL CALCIFICATION (complete and regular calcification border)
According to shape	COLLOID CRYSTAL (hyperechogenic foci with comet-tail artifact and birefringence)
	HYPERECHOGENIC FOCUS (hyperechogenic spots about 2mm in size, without acoustic shadow or comet-tail artifact that is not well characterized as calcification or crystal colloid)
According to shape	NON OVOIDE SHAPE (greater antero-posterior diameter than its transverse or longitudinal one)
	TALLER THAN WIDE SHAPE (greater antero-posterior than its transverse diameter)
According to vascularity	PRESENCE OF ANY DEGREE OF CENTRAL FLOW
	PREDOMINANTLT CENTRAL FLOW

Figure  
[Click here to download high resolution image](#)

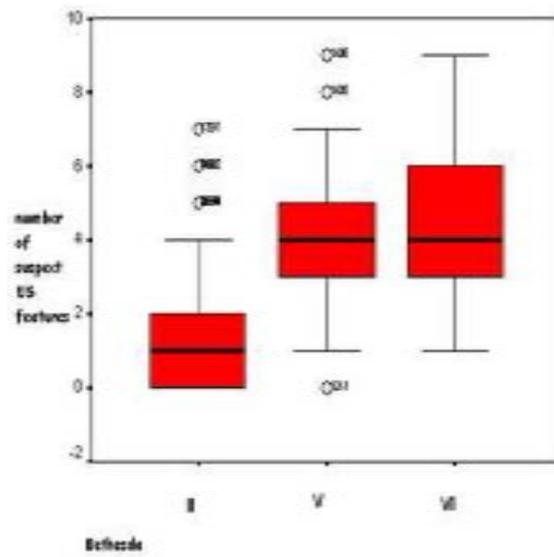


Figure 1- Number of suspect ES features according to Belkade classification

Figure  
[Click here to download high resolution image](#)

TIRADS SCORE			
			Weight in score
Features independently and positively associated with malignancy at cytology	OR>10.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspect margin</li> <li>Microcalcification</li> </ul>	+3
	OR>1.0≤10.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solid composition</li> <li>Predominantly central flow</li> <li>Hiperecogenic focus</li> <li>Hipoechoogenicity (any degree)</li> <li>Hipoechoogenicity≥moderate*(+4)</li> </ul>	+2
Features positively associated with malignancy at cytology, however not as an independent factor		<ul style="list-style-type: none"> <li>Non ovoid shape</li> <li>Macrocalcification</li> <li>Marked hipoechoogenicity**(+5)</li> <li>Absence of halo</li> <li>Irregular thick halo</li> </ul>	+1
Features negatively associated with malignancy, however not as an independent factor		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperechogenicity</li> <li>Spongiform appearance</li> <li>Regular and thin halo</li> <li>Colloid crystal</li> </ul>	-1
Features independently associated with benign cytology		<ul style="list-style-type: none"> <li>Blurred margin</li> </ul>	-2
<p># taller-than-wide, any central flow and egg shell calcification were not significantly associated in bivariate analysis</p> <p>* A nodule with hipoechoogenicity gains (+2) in the score and a nodule with hipoechoogenicity≥moderate gains (+4): (+2) by the presence of any degree of hipoechoogenicity and (+2) by its grade.</p> <p>**A nodule with marked hipoechoogenicity gains (+5) in the score, (+1) by its grade and it gains all points associated with the other grade of hipoechoogenicity.</p> <p>TIRADS 2: ≤ - 1.5  TIRADS 3: -1.5 up to 2.5  TIRADS 4 A: &gt;2,5 to 5.5  TIRADS 4 B: &gt;5.5 -9.0  TIRADS 5: &gt; 9.0</p>			

Figure  
[Click here to download high resolution image](#)

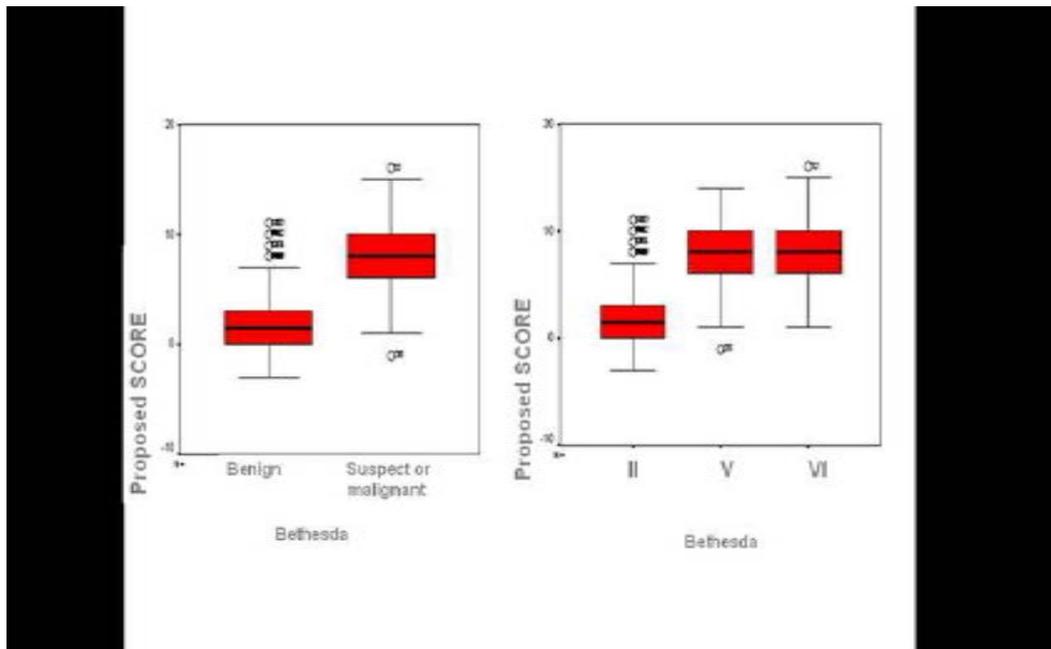
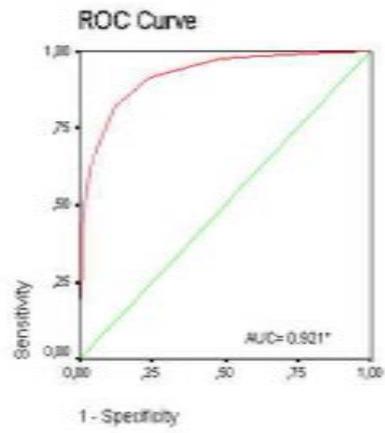


Figure  
[Click here to download high resolution image](#)



## **PARTE 3**

# **CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS**

Nos resultados apresentados na presente dissertação de mestrado, os principais achados ultrassonográficos com maior associação à malignidade foram: margem irregular ou microlobulada, microcalcificação, e hipoecogenicidade. Os demais tiveram menor grau de associação, em concordância com estudos prévios (13-22,26,42-44), principalmente no contexto de um nódulo sólido. O quadro 10 apresenta os achados mais importantes, em ordem decrescente com a sua associação com malignidade e benignidade, de acordo com o presente estudo.

Quadro 10. Achados ultrassonográficos. Relação com malignidade e benignidade em ordem decrescente em relação à frequência de malignidade.

<b>Achados ultrassonográficos associados à malignidade</b>
1. Margem irregular ou microlobulada
2. Microcalcificação
3. Hipoecogenicidade <sup>1</sup>
4. Hipoecogenicidade $\geq$ moderada <sup>2</sup>
5. Hipoecogenicidade marcante
6. Composição sólida
7. Fluxo predominantemente central
8. Macrocalcificação
9. Halo espesso
10. Ausência de halo
11. Não ovoide (AP>T e/ou L)
12. Foco hiperecogênico
<b>Achados ultrassonográficos associados à benignidade</b>
1. Aspecto esponjiforme
2. Hiperecogenicidade
3. Cristal colóide
4. Halo fino e regular
5. Margem mal delimitada

<sup>1</sup> hipoecogenicidade (qualquer grau): Leve+ moderada + marcante.

<sup>2</sup> Hipoecogenicidade  $\geq$  moderada: Moderada + marcante.

No presente estudo, diferentemente dos estudos anteriores citados (13-22,26,28,29,42-47), a hipoecogenicidade (ecogenicidade < parênquima) do nódulo foi dividida em três categorias, comparando a ecogenicidade do nódulo com a da musculatura pré-tireoidiana: leve (ecogenicidade > musculatura) (fig. 2 B), moderada (ecogenicidade = musculatura) (fig. 2 C) e marcante (ecogenicidade < musculatura) (fig. 2 D). Foi analisada também a hipoecogenicidade  $\geq$  moderada (ecogenicidade  $\leq$  musculatura).

As relações da ecogenicidade e da quantidade de líquido do NT com benignidade foram determinantes para nortear principalmente os NTs que tem aspecto benigno, principalmente quando essas duas características são avaliadas em conjunto, evitando com isso PAAF's desnecessárias. Chamando a atenção que 100% dos nódulos císticos e predominantemente císticos (independentemente de serem espongiiformes) foram benignos. Os nódulos mistos (93,2%) e predominantemente sólidos (97,1%) também tiveram associação importante com benignidade (fig.2). Os nódulos hiperecogênicos (95%) e isoecogênicos (98%) foram mais frequentemente associados à benignidade. Em contrapartida, foi observada menor associação com benignidade nos nódulos sólidos (71,9%) e nos nódulos que apresentaram hipoecogenicidade leve (79,2%), moderada (52,0%) e marcante (41,7%), como mostra o gráfico da figura 8.

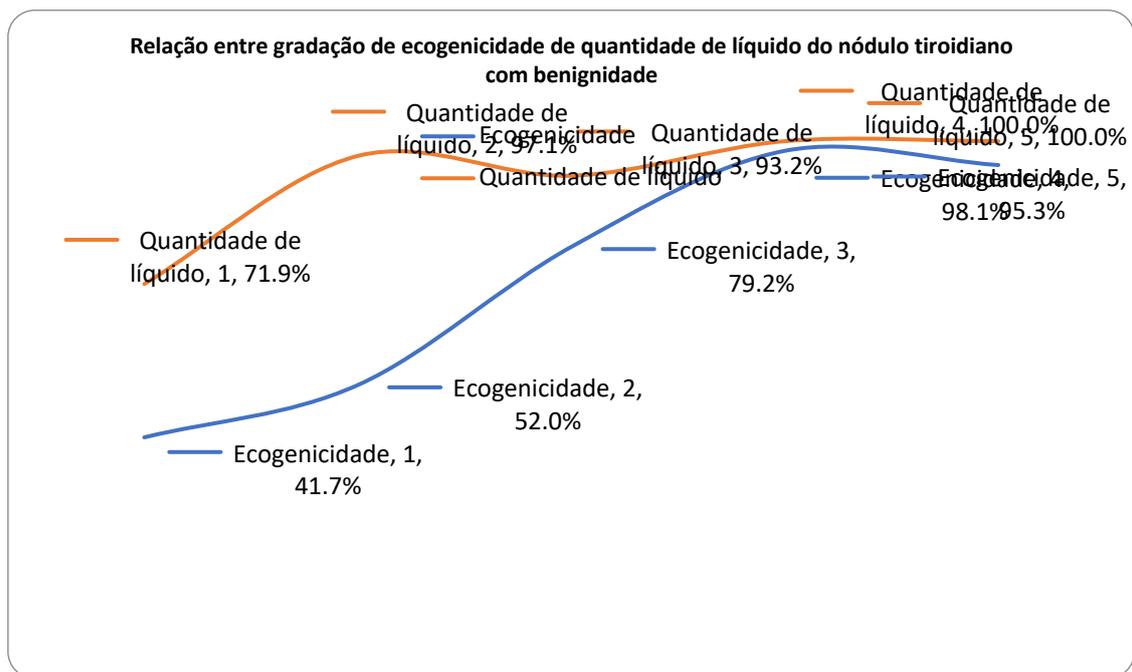


Figura 8. Gráfico da relação entre gradação de ecogenicidade e de quantidade de líquido dos nódulos tireoidianos com benignidade. A linha vermelha representa a quantidade de líquido e linha azul representa a ecogenicidade dos nódulos tireoidianos, com seus percentuais de associação com benignidade.

Fonte: O autor (2014).

É infrequente a malignidade em nódulos predominantemente císticos (45), a não ser que a porção sólida tenha as mesmas características ultrassonográficas suspeitas semelhantes à de um nódulo sólido, como presença de microcalcificação ou contorno irregular ou microlobulado na margem livre. Outros aspectos associados à malignidade incluem: aspecto pediculado, com angulação aguda entre a base da porção sólida e a parede do cisto, excentricidade dentro do cisto e fluxo no interior da porção sólida (21,45), como exemplifica a figura 9 (A e B). Em contrapartida, a porção sólida isoecogênica, sem calcificações, com margem livre regular, angulação obtusa, sem fluxo ou com fluxo periférico e a presença de cristais coloides teve associação com benignidade (21,45) (Fig. 9 C).

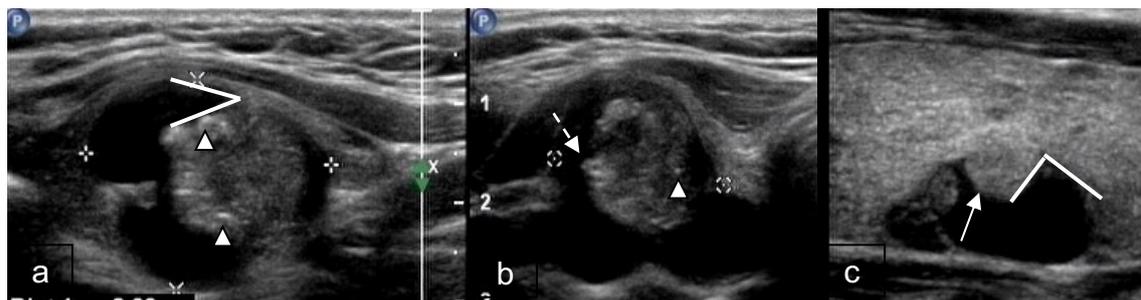


Figura 9. Exemplos de cistos com porções sólidas parietais. A: corte longitudinal. B: corte transversal. Porção sólida levemente hipoecogênica, heterogênea, de contorno parcialmente microlobulado (seta descontínua), com focos hiperecogênicos (cabeças de seta). Aspecto pediculado com angulação aguda entre os bordos da porção sólida e a parede do cisto (traços). C: Porção sólida isoecogênica, de contorno regular, sem calcificações, com angulação maior entre os bordos da porção sólida e a parede do cisto (traços).

Fonte: O autor (2014).

Baseando-se nos resultados apresentados, os nódulos predominantemente císticos e isoecogênicos ou hiperecogênicos tiveram seguramente muito baixo risco de malignidade, podendo ser descartados para a aspiração, caso não apresentem nenhum critério clínico ou ultrassonográfico adicional, incluindo condutas relativas às dimensões de NT descritas nas diretrizes (4,11).

Em qualquer classificação ou diretriz, nódulos com os três sinais capitais (microcalcificação, margem irregular e hipoecogenicidade) devem ser puncionados. No entanto, a maioria dos nódulos malignos não apresenta esses achados juntos. Diante de um nódulo sem os sinais capitais, mas com alguns ou vários sinais de menor associação à malignidade, a punção deveria ser indicada pelo valor agregado desta combinação, apesar de ter menor risco de malignidade do que dois sinais capitais juntos (22). A combinação dos achados aumenta a frequência de malignidade (14,22,46), mesmo que a de sinais de menor potencial de risco. No entanto a ausência de achados suspeitos não isenta o nódulo de ser câncer (14,18,22,43). A presença de achados relacionados à benignidade, como nódulos de aparência esponjiforme (44) e iso/hiperecogênicos podem associar-se à malignidade, especialmente quando outros achados suspeitos são evidenciados no mesmo nódulo (47). Esta é a principal importância de quantificar achados suspeitos ou protetores (benignos) positiva e negativamente, não os agrupando em categorias.

A avaliação dos achados ultrassonográficos de forma individualizada encontrados em um mesmo nódulo é de potencial auxílio no acompanhamento

do NT, pois mesmo no surgimento de achados de pequeno valor isolado, a sua soma implicaria no maior potencial de malignidade ou benignidade do nódulo.

O aumento na frequência de malignidade, conforme a gradação da hipoecogenicidade foi um diferencial importante no presente trabalho. A divisão entre leve, moderada e marcante, é facilmente reproduzível. A especificidade do achado aumenta com essa gradação. Através dos resultados, demonstrou-se que a partir da hipoecogenicidade moderada (ecogenicidade igual à do músculo pré-tireoidiano) a frequência de CT aumenta, e deve ser valorizada. Cabe ressaltar que somente cerca de 20% dos nódulos levemente hipoecogênicos foram malignos, independentemente das suas dimensões.

A falta de uma padronização da terminologia é um fato. Microcalcificações foram definidas por diferentes medidas nos estudos prévios. Medidas definidoras variaram de < 0,5 mm (16,41,46), <1 mm (20,21,22,26,29,44), < 2 mm (15,48,49) e < 3 mm (43). Portanto, há uma sobreposição entre microcalcificação e macrocalcificação em tais estudos. Tal consideração representa mais um importante fator para incluir macrocalcificações na avaliação dos nódulos e interpretá-las como achado de suspeição.

Calcificação em “casca de ovo” (calcificação uniforme em todo o nódulo) não teve associação com malignidade, em acordo com estudos prévios (29,42,50). No entanto, Kim e cols. (51) descreveram este termo como preditor de malignidade. Este estudo (51) demonstrou, porém, que a presença de calcificação periférica fragmentada associada a halo, apresentou especificidade semelhante à presença dos quatro sinais de Kim (16). Calcificações periféricas

que não caracterizaram uma “casca de ovo” contínua foram descritas como calcificações periféricas na presente metodologia (Fig. 5 D).

Algumas vezes, é difícil distinguir a microcalcificação do cristal colóide (11,14,26,52), pela falta da reverberação posterior ocasionada pelo colóide. A presença de tal reverberação, chamada artefato em “cauda de cometa”, tem boa associação com benignidade (27). Neste caso denominamos o achado como “foco hiperecogênico”, não determinando que se trate de microcalcificação ou cristal colóide. Trabalhos prévios já haviam associado o foco hiperecogênico à benignidade (23,26). Já Anderson e cols. (52) mostraram associação deste achado com malignidade. Em nosso estudo, o achado esteve associado à malignidade e foi pontuado entre micro e macrocalcificação, provavelmente tratando-se de calcificações não diagnosticadas. Frates e cols. sugerem que na ausência do artefato em cauda de cometa o foco hiperecogênico deve ser interpretado como microcalcificação considerado o risco de CT (14), portanto deve ser interpretado dentro do contexto das outras características do nódulo, da mesma maneira que a macrocalcificação (42,49).

A presença de diâmetro AP>T, isoladamente, não teve associação com malignidade no nosso estudo, confrontando com o resultado de outros trabalhos em que este sinal, isoladamente, foi um achado importante (16,18,20,22). No estudo de Russ e cols. (26) mostrou-se associado, no entanto com pouca expressão (26). Moon e cols. (20) mostraram que este sinal está mais presente em NT < 1 cm (20), no entanto Cappelli e cols. (19) não constataram correlação entre o achado e as dimensões do NT (19). Alexander e cols. (53) explicam que, hipoteticamente, haveria um maior suprimento de oxigênio para o

desenvolvimento do tumor, o que levaria a um maior aporte de nutriente, aumentando assim a sua área. No presente estudo a combinação do diâmetro  $AP > T$  e/ou  $> L$  (não ovoide) esteve significativamente associado com malignidade, mostrando que a relação da medida anteroposterior com a longitudinal, além da transversal pode ser útil como sinal de suspeição.

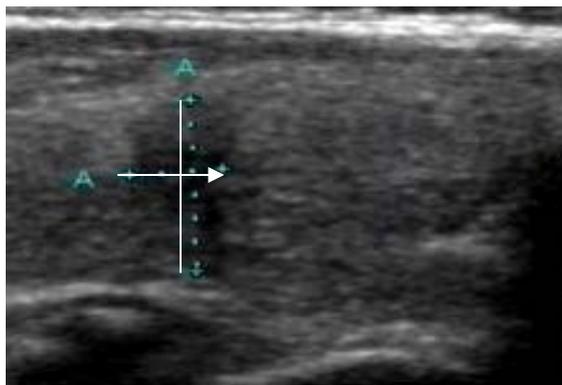


Figura 10: Exemplo de nódulo com forma não ovoide (diâmetro  $AP > T$  e/ou  $L$ ). Diâmetro AP (linha branca)  $>$  diâmetro longitudinal (seta fina), em corte longitudinal.

Fonte: O autor (2014).

Halo espesso (> 1mm) (29) e irregular mostrou-se também associado com malignidade. Previamente, o estudo de Chammas e cols. (15) também mostrou a associação entre halo espesso e nódulos malignos, no entanto neste estudo foi usada a medida de > 2 mm como padrão (15). Horvarth e cols. (23) incluíram-no como achado suspeito na sua classificação (23), caracterizando o padrão neoplásico suspeito (categoria 4 A).

O Doppler colorido é uma análise controversa, com estudo demonstrando resultados positivos (13,14,15,25,26) e outros, como o de Moon e cols. (54), não recomendando o seu uso rotineiro (54). No presente trabalho o Doppler colorido auxiliou na análise do NT. O fluxo predominantemente central foi achado independente associado à malignidade. Em concordância com a sua prévia referida associação com malignidade (13-15,25,26). Todavia, a presença de qualquer fluxo no interior do nódulo não teve poder de associação (fig.7 A). No trabalho de Chammas e cols. (15) o fluxo central (V) e predominantemente central (padrão IV) (fig. 7 B) tiveram 219 mais chances de malignidade que qualquer outro padrão, sendo os mais associados à malignidade. O padrão V (fluxo exclusivamente central) foi o padrão mais associado, com 100% dos casos positivos. Ambos foram achados independentes para malignidade (15). Porém o padrão III (fluxo central igual ou menor que o periférico) se apresentou tanto nos nódulos benignos, como malignos (fig. 7 A). O IR (índice de resistência), não avaliado no presente estudo, teve associação com malignidade, a partir de um valor de 0,77 (15). O uso do Doppler pode ser útil também na detecção de fluxo no interior de um nódulo sólido acentuadamente hipoecogênico, diferenciando-o de um cisto com debris homogeneamente distribuídos, sem um reforço acústico posterior evidente. Além disso, a detecção de fluxo no interior de uma lesão

vegetante parietal (porção sólida) de um cisto pode ser útil, quando associada às características morfológicas relevantes previamente referidas (21,45). O Doppler colorido também auxilia como critério de seleção para PAAF de nódulos morfolologicamente semelhantes.

Concluimos que o padrão morfológico é predominantemente importante em relação ao vascular. O estudo com Doppler colorido auxilia na seleção dos nódulos e deve ser coadjuvante, não utilizado com um fator isolado determinante.

Margem mal delimitada foi o único achado independente associado com benignidade no nosso trabalho. Ela foi referida, na presente metodologia, como limite mal definido, comum no contexto da hiperplasia e da tireoidite de Hashimoto (55,56). Diferentemente da invasão dos tecidos adjacente, o que configura sinal de agressividade (4,17). Na presente amostra ocorreu uma alta frequência de pseudonódulo de Hashimoto aspirados no grupo controle. Talvez, possa ser reflexo da expectativa da presença combinada de CT, já que a sua associação em paciente com tireoidite de Hashimoto é referida (55). No entanto o CT na tireoidite de Hashimoto se manifesta com os mesmos sinais ultrassonográficos que na população em geral (55).

No presente estudo não incluímos, no TIRADS, a categoria 1 que classifica a glândula ao invés do nódulo (22,26,43). O objetivo principal foi classificar o nódulo e não a glândula. A categoria 6 também foi excluída por não percebermos necessidade prática, mesmo que realizado um acompanhamento ultrassonográfico do tumor e não a cirurgia. Apesar de inspirado no BI-RADS (39), a classificação poderia ser de 1; 2; 3; 4 e 5, substituindo as categorias 2; 3;

4 A; 4 B e 5, tornando-o mais prático e natural, semelhante à proposta de Park e cols. (42) e por outras especialidades (40,41).

O nódulo sólido hipoecogênico foi achado capital para indicar a PAAF (4 A) no nosso estudo, bem como na maioria dos estudos que utilizaram o TIRADS (22,23,26,43). O risco de malignidade da categoria 4 A, no presente estudo foi semelhante aos demais (22,23,26,43). Isso talvez aumente o número de falsos positivos, já que a grande maioria seria benigna, mas é considerado um bom teste de *screening*.

Importante para reduzir o procedimento em nódulos de baixo risco de malignidade, seria associar as recomendações das diretrizes atuais (4,11) ao TIRADS, como identificar o paciente com risco aumentado (4,11), descrito na página 3, além de dimensões mínimas de NTs a serem puncionados e o crescimento significativo no seguimento clínico ou ultrassonográfico (aumento de 50% do volume ou aumento de 20% com no mínimo 2 mm, em pelo menos dois diâmetros, em nódulo sólido ou na porção sólida do nódulo misto) (11).

A recomendação de Park (42) para PAAF na categoria TUS 3, com risco de malignidade entre 24-50%, que corresponderia à presente categoria 4 B, talvez seja apropriada, já que que estaríamos diante de doença de baixa agressividade, diferentemente da neoplasia mamária (22). Evitaríamos, assim, o aumento de diagnóstico de uma doença frequentemente de comportamento indolente, gerando possivelmente tratamento e ansiedade desnecessários.

A associação dos achados ultrassonográfico e clínicos potencializaria a acurácia do método, bem como a associação de escores ultrassonográficos à

citopatologia teria um potencial promissor na conduta e monitoramento dos NTs (46,57), além da utilização de marcadores biológicos para casos de citopatologia indeterminada ou com neoplasia folicular (4,58).

Concluindo, a nova proposta para TIRADS quantificou positivamente e negativamente os achados ultrassonográficos por pesos diferentes e se relacionou adequadamente com a frequência de malignidade.

### III. PERSPECTIVAS FUTURAS:

No intuito de validar o presente TIRADS, teríamos como propostas:

I. Tonar a nossa proposta mais prática com as seguintes sugestões (quadros 9 e 10):

a. Em relação às categorias, redefinir:

TIRADS 1- Benigno ou Altamente sugestivo de benignidade

TIRADS 2- Provavelmente benigno

TIRADS 3- Baixa suspeição.

TIRADS 4- Intermediária suspeição

TIRADS 5- Altamente sugestivo de malignidade.

b. A PAAF seria indicada a partir da categoria 3 (quadro 10).

c. Transformar os valores do escore de números inteiros em naturais (quadro 9).

d. Acrescentar a isoecogenicidade à hiperecogenicidade, já que ambas tiveram praticamente o mesmo percentual de benignidade (fig. 8) (quadro 9).

e. Substituir hipoecogenicidade qualquer por leve, já que há uma pontuação estabelecida para as demais gradações da hipoecogenicidade (quadro 9).

f. Substituir hipoecogenicidade  $\geq$  moderada por moderada, já que há uma pontuação estabelecida para hipoecogenicidade leve e marcante (quadro 9).

g. Acrescer um nível na categoria (26), ou acrescer um ponto como um achado não independente para malignidade nos casos abaixo (quadro 10):

i. Aumento na taxa de crescimento (4,11).

ii. História ou achado clínico que aumente o risco (4,11).

h. Linfonomegalia ou linfonodo suspeito sobreporia qualquer achado, sendo altamente sugestivo de malignidade (26,42,43) bem como a presença de sinais de invasão de partes moles (4,14,17): categoria 5 (quadro 10).

i. A avaliação dos nódulos mistos, predominantemente sólidos ou císticos, obrigatoriamente implica em avaliar a parte sólida como sendo um nódulo sólido (quadro 10).

II. Validação da presente amostra por outros centros.

III. Incluir nódulos com citopatologia indeterminada e neoplasia folicular à amostra estudada.

Quadro 11. Escore modificado dos achados ultrassonográficos em ordem decrescente.

Escore dos achados US
Hipoecogenicidade marcante (5) <sup>1</sup>
Hipoecogenicidade moderada (4) <sup>2</sup>
Margem irregular ou microlobulada (3)
Microcalcificação (3)
Sólido (2)
Hipoecogenicidade leve <sup>3</sup> (2)
Fluxo predominantemente central (2)
Não ovoide (1)
Macrocalcificação (1)
Ausência de halo (1)
Halo espesso (1)
Isso/hiperecogenicidade (-1)
Aparência esponjiforme (-1)
Halo fino (-1)
Cristal colóide (-1)
Margem mal delimitada (-2)

<sup>1</sup> Hipoecogenicidade marcante: +5 (+2 [hipoecogenicidade de qualquer grau;] +2 [moderada] e +1 [hipoecogenicidade].)

<sup>2</sup> Hipoecogenicidade moderada:  $\geq$  moderada = +4 (+2 [hipoecogenicidade leve] e +2 [pela sua hipoecogenicidade])

<sup>3</sup> Hipoecogenicidade leve: qualquer grau.

Quadro 12. Classificação final proposta pelo presente estudo.

TIRADS		Escore	Recomendação
1	Benigno	$\leq (-2)$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompanhamento inicial anual</li> </ul>
2	Provavelmente benigno	$(-2) - (+2)$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompanhamento inicial semestral ou anual.</li> </ul>
3	Baixa suspeição	$>2 - 5$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PAAF em nódulo <math>&gt; 1</math> cm.</b></li> <li>• <b>Benigno. Acompanhamento inicial semestral.</b></li> <li>• <b>Não diagnóstico ou indeterminado. PAAF em 6 meses ou acompanhamento semestral inicial.</b></li> </ul>
4	Intermediária suspeição	$>5 - 9$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PAAF em nódulo <math>&gt; 0,5</math> cm.</b></li> <li>• <b>Benigno: Acompanhamento inicial trimestral ou semestral.</b></li> <li>• <b>Não diagnóstico ou indeterminado (LFSI<sup>1</sup>)*: Repetição imediata ou em três meses.</b></li> <li>• <b>Indeterminado (ASI<sup>2</sup>)*. Pouca celularidade repetir PAAF. Celularidade normal: Considerar cirurgia.</b></li> </ul>
5	Altamente sugestivo de malignidade	$> 9$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PAAF independente das dimensões do nódulo.</b></li> <li>• <b>Não diagnóstico ou indeterminado. Repetir PAAF imediatamente.</b></li> <li>• <b>Benigno. Considerar a repetição da PAAF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Considerar cirurgia a despeito da citopatologia (40)</b></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>História de risco aumentado ou aumento na taxa de crescimento: acrescenta 1 (um) ponto a cada fator de risco ou avança uma categoria.</b></p> <p><b>Linfonodo suspeito ou nódulo com aparente invasão extratireoidiana. Categoria 5</b></p> <p><b>* Marcadores biológicos podem ser usados.</b></p>			

<sup>1</sup> Lesão folicular de significado indeterminado.

<sup>2</sup> Atipia de significado indeterminado.

#### IV. REFERÊNCIAS

1. Tan GH, Gharib, H. Thyroid Incidentalomas: Management Approaches to Nonpalpable Nodules Discovered Incidentally on Thyroid Imaging. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126(3):226-231.
2. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>. Acessado em 2 de Junho de 2014.
3. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(4):503-9.
4. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA et al. Nódulo de tireoide e câncer diferenciado de tireoide. Atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240-64.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
6. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid Incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1997;154(16):1838-40.
7. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Eng J Med* 351(17):1764–1771.
8. Dean SD, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metab* 2008;22(6):901-11.
9. Cronan JJ. Thyroid Nodules: Is it time to turn off the US Machines? *Radiology* 2008;247(3):602-4.
10. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and result registry, 1990-2008. *Thyroid* 2012;23(1):103-10.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
12. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56(3):531-8.
13. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.

14. Frates CM, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
15. Chammas MC, Gerhard R, De Oliveira IRS et al. Thyroid nodules: Evaluation with power Doppler and Duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2005;132(6):874-88.
16. Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-691.
17. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27(3):847-60.
18. Tae HJ et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17(5):461-6.
19. Capelli C, Castellano M, Pirola I et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *European J of Endocrinology* 2006;155:27-31.
20. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-770.
21. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ. Sonographic Differentiation of partially cystic thyroid nodules: A prospective study. *Am j Neuroradiol* 2010; 31:1961-66.
22. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260(3):892-899.
23. 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.
24. Bonavita JA, Mayo J, Babb J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgen* 2009;193:207-213.
25. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003; 22:127-131.
26. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, "The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for Ultrasound of the Thyroid," *Journal of Radiology* 2011;92;(7-8):701-13.
27. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996;24(3):129-133.

28. Yoon DY, Lee WJ, Chang SK et al. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med* 2007;16(10):1349.
29. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol* 2009;(4):383-88.
30. Park SH, Kim SJ, Kim EK, et al. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W416-W423.
31. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH & Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J ultrasound Med* 2003;22:1027-1031.
32. Hambly NM, Gonen M, Gerst SR et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR* 2011;196:655-660.
33. Leenhart L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Pschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Err Thyroid* 2013;2(3):147-59.
34. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am j Med* 1982;73(3):381-4.
35. Yassa L, Cibas ES, Benson CB et al. Long-term assessment of multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111(6):508-16.
36. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Ponte-corvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21.
37. Maia AL, Ward LS, Carvalho AC et al. Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: Consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(5):867-93.
38. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665.
39. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology 2003.
40. Barentsz JO et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
41. LI-RADS, "Liver Imaging Reporting and Data System". 2013. Available at: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>. Accessed on January 13, 2014.

42. Park JY, Lee HJ, Jang HW et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19(11):1257-1264.
43. Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG. Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Open Journal of Radiology* 2013;3(3):103-107.
44. Kwak JY, Jung I, Baek JH et al. Image Reporting and Characterization System for Ultrasound Features of Thyroid Nodules: Multicentric Korean Retrospective Study. *Korean J Radiol* 2013;14(1):110-117.
45. Lee MJ, Eun KK, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: Probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid* 2009; 19(4):341-46.
46. Lee SW, Lee HJ, Kim HJ et al. Combined Categorical reporting system of US and cytology findings for thyroid nodules: Guidance on repeat fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 2013;266(3):956-63.
47. Il Seong Nam-Goong, Ha Young Kim, Gyungyub Gong, Ho kyu Lee, Such Joon Hong, Won Bae kim, oung Kee Shong. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentalomas: correlation with pathological findings. *Clinical Endocrinology* (2004) 60, 21-28.
48. Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head & Neck* 2006; 28(12):1077-83.
49. Kim MJ, kim EK, Kwak et al. Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications. Role of suspicious sonographic findings. *J ultrasound Med* 2008;27:1179-1184.
50. Kim BK, Choi YS, Know HJ et al. Relationship between pattern of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocrine Journal* 2013;60(2):155-160.
51. Kim BM, Kim MJ, Kim EK et al. Sonographic differentiations of thyroid nodules with eggshell calcification. *J Ultrasound Med* 2008;27:1425-30.
52. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA et al. Hashimoto Thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto Thyroiditis. *Am J Roentgenol* 2010;195:208-15.
53. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14(11):953-58.
54. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-269.

55. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA et al. Hashimoto thyroiditis: Part 2, Sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *Am J Roentgenol* 2010;195:213-22.
56. Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *Am J Roentgenol* 2001;176:751-754.
57. Camargo RYA, Tomimori EK, Meyer K, Medeiros-Neto G. Preoperative assessment of thyroid nodules: Role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. *Clinics* 2007;62(4):411-8.
58. Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *N Eng J Med.* 2012;23;367(8);765-7.