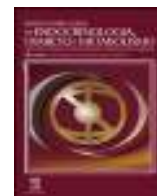




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

O seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tiroideia



Catarina Moniz*, Catarina Saraiva, Clotilde Limbert, Hélder Simões, Marlene Carriço, Carlos Vasconcelos e António Machado Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Egas Moniz, CHLO-EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de setembro de 2014

Aceite a 12 de maio de 2015

On-line a 9 de julho de 2015

Palavras-chave:

Nódulos da tiroideia

Citologia aspirativa por agulha fina

Lesão folicular de significado

indeterminado

R E S U M O

A categoria atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI) da classificação de Bethesda para as citologias aspirativas de nódulos da tiroideia (CAAF) é reservada para as lesões que contenham células cuja arquitetura e/ou atipia nuclear não seja suficiente para serem classificadas como suspeitas ou malignas. O objetivo deste trabalho é transmitir a experiência do nosso centro sobre o seguimento dos doentes cuja CAAF foi de ASI/LFSI.

De 1.529 doentes com 1.838 nódulos submetidos a CAAF, 11,4% dos nódulos teve diagnóstico de LFSI. De um total de 111 doentes com diagnóstico de ASI/LFSI, avaliamos 95, 88 do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Vinte e seis doentes (27,4%) foram submetidos diretamente a cirurgia, 5 (19,2%) com diagnóstico histológico de malignidade. Cinquenta e um doentes (53,7%) repetiram a CAAF. Destes, 17 (33,3%) tiveram diagnóstico de benignidade, 22 (43,1%) de ASI/LFSI, 11 (21,6%) de citologia não diagnóstica e um (1,9%) de malignidade. Dos doentes com uma segunda CAAF, 12 (23,5%) foram submetidos a cirurgia: 8 com resultado citológico de ASI/LFSI, 2 citologias não diagnósticas, uma benigna e uma maligna. O resultado histológico foi maligno em 2 doentes. Dezoito doentes (18,9%) mantiveram seguimento clínico, sem repetição de CAAF ou cirurgia. Seis doentes (6,3%) realizaram uma terceira CAAF – 4 foram benignas e 2 não diagnósticas. Dos 95 doentes com diagnóstico de ASI/LFSI, 38 (40%) foram submetidos a cirurgia e 7 (18,4%) tiveram diagnóstico histológico maligno. A taxa de malignidade nos 95 doentes com resultado citológico de LFSI foi de 7,4%, mas de 18,4% nos operados.

Apesar de nesta categoria a recomendação ser a repetição da CAAF, sugerimos que o seguimento destes doentes seja individualizado e discutido em equipa multidisciplinar. A combinação da suspeita clínica, as características ecográficas e os testes moleculares podem auxiliar esta decisão.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follow up of follicular lesion of undetermined significance in thyroid nodules fine needle aspiration cytology

A B S T R A C T

The «Atypia of Undetermined Significance/Follicular lesion of Undetermined Significance» (AUS/FLUS) category of the Bethesda Classification for thyroid nodules fine needle aspiration cytology (FNAC) is reserved for specimens that contain cells with architectural and/or nuclear atypia that is not sufficient to be classified as suspicious or malignant. Our objective is to report our experience in the follow-up and outcome of patients with AUS/FLUS in thyroid nodules FNAC.

From 1529 patients with 1838 thyroid nodules, 11,4% of the nodules were diagnosed as AUS/FLUS. From 111 patients with AUS/FLUS, we analyzed 95, 88 females and 7 males.

Keywords:

Thyroid nodules

Fine needle aspiration cytology

Follicular lesion of Undetermined

Significance

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: catarinassenra@gmail.com (C. Moniz).

Twenty-six patients (27.4%) had directly neck surgery and five (19.2%) had malignant nodules. Fifty-one patients (53.7%) repeated FNAC. On the second FNAC, 17 (33.3%) nodules were benign, 22 (43.1%) were AUS/FLUS, 11 (21.6%) were non-diagnostic and 1 (1.9%) was malignant. From the patients submitted to a second FNAC, 12 undergone to surgery: eight with AUS/FLUS, two non-diagnostic, one benign and one malignant. The histology revealed that two nodules were malignant. Eighteen patients (18.9%) did only clinical follow up without repeating FNAC or surgery. Six patients (6.3%) repeated FNAC a third time: four nodules were benign and two non-diagnostic.

Among the 95 patients with AUS/FLUS, 38 (40%) were submitted to neck surgery and seven (18.4%) had a malignant diagnosis. The malignancy rate in the 95 patients with AUS/FLUS was 7.4%, but 18.4% in the patients who did surgery.

In this category the recommendation is to repeat the FNAC rather than excision. We suggest the follow up of these patients should be individualized and discussed in multidisciplinary teams. The combination of clinical suspicion, ultrasound characteristics and molecular tests could help in this decision.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os nódulos tiroideus são um achado clínico comum, com uma prevalência estimada à palpação de 3-7%¹. O risco de malignidade num doente eutiroideu com um nódulo único estima-se que seja entre 5-10%, com uma variação de 3,9-29%². A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos nódulos tiroideus é o procedimento de eleição na abordagem diagnóstica desta patologia³ e na estratificação do risco de malignidade⁴. O objetivo da CAAF é identificar quer a patologia benigna, que deve manter vigilância, quer a patologia suspeita ou maligna⁵. A CAAF, realizada por um técnico experiente, tem uma sensibilidade de 83% (65-98) e uma especificidade de 92% (72-100)¹.

A classificação de Bethesda para a citologia dos nódulos da tireoideia uniformizou os resultados da CAAF em 6 categorias diagnósticas e tornou-se no modo de comunicação aceite entre as várias especialidades em contacto com a patologia nodular da tireoideia⁶. A terceira categoria desta classificação, denominada de atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI), está reservada para as amostras que contenham células (foliculares, linfóides ou outras) com atipia nuclear ou de arquitetura que não é suficiente para serem classificadas como suspeita para neoplasia folicular, suspeito para malignidade ou maligno⁷. De acordo com Bethesda, o risco de malignidade desta categoria é entre 5-15%⁷. Tem-se demonstrado a categoria mais controversa da classificação de Bethesda⁸. Segundo a referida classificação, esta categoria deve ser de último recurso e não usada indiscriminadamente. É aconselhado que o número de resultados citológicos classificados como ASI/LFSI não ultrapasse os 7%. A atuação proposta aquando deste diagnóstico é a repetição da CAAF passados 3-6 meses, com posterior cirurgia caso o resultado seja novamente de ASI/LFSI⁷. Repetir a CAAF antes de 3 meses pode aumentar a probabilidade de haver atipia reparadora das células foliculares aumentando o número resultados malignos falsos positivos⁹. Na literatura, a taxa de malignidade das ASI/LFSI após excisão cirúrgica varia entre 6-48%⁴.

O nosso objetivo é transmitir a experiência do nosso centro sobre o seguimento dos doentes cujo diagnóstico citológico foi de ASI/LFSI.

Métodos

Efetuámos uma análise retrospectiva das CAAF realizadas no nosso centro de janeiro a dezembro de 2012. As CAAF foram realizadas com uma agulha de 25-gauge, por um endocrinologista ou radiologista, com orientação ecográfica.

Dos 1.529 doentes, com 1.838 nódulos, que realizaram CAAF ecoguiada, selecionámos os que obtiveram resultado citológico de ASI/LFSI de acordo com a classificação de Bethesda. Obtivemos um total de 111 doentes. Destes, excluímos 3 doentes que abandonaram seguimento e não foi possível contactar, 4 que aguardavam repetição de CAAF e 9 que aguardavam cirurgia. Assim, analisámos um total de 95 doentes.

Na análise estatística dos dados usámos o SPSS versão 20. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado. A significância estatística foi aceite para um $p < 0,05$.

Resultados

No total, 11,4% de todas as CAAF tiveram diagnóstico de ASI/LFSI. Dos 95 doentes, 88 (92,6%) eram do sexo feminino e 7 (7,4%) eram do sexo masculino. A idade média foi $63,6 \pm 13,3$ anos. Setenta e sete doentes (81%) tinham bócio multinodular e 18 (19%) um nódulo único. A dimensão média dos nódulos foi $22,95 \pm 9,7$ mm. O diâmetro mínimo foi 10 mm e o máximo 51 mm. Desta amostra, 27,4% (26/95) dos doentes foram encaminhados para cirurgia, 53,5% (51/95) repetiram a CAAF e 18,9% (18/95) mantiveram-se em vigilância (fig. 1). As dimensões médias dos nódulos nestes subgrupos foram 25,1, 23,9 e 20,6 mm, respetivamente.

Vinte e seis doentes (27,4%) foram encaminhados diretamente para cirurgia. Os motivos da decisão cirúrgica foram: nódulo com dimensões superiores a 40 mm em 5 doentes; nódulo com crescimento rápido em 3 doentes; bócio com sintomas compressivos em 2 doentes; sugestão do citologista para caracterização histológica do nódulo em 6 doentes; características ecográficas suspeitas em 3 situações; e preferência do doente em 3 casos. O resultado histológico foi maligno em 5 (19,2%): 3 com carcinoma papilar e 2 com carcinoma papilar variante folicular. Em 21 (80,8%) doentes a histologia do nódulo puncionado foi benigna: 17 com hiperplasia nodular, 2 com adenoma folicular e 2 com tiroidite linfocítica. O carcinoma papilar incidental foi um achado em 3 (11,5%) casos.

Cinquenta e um (53,5%) doentes repetiram a CAAF (fig. 1). Na segunda citologia, 43,1% (22) dos resultados foram de ASI/LFSI, 33,3% (17) foram benignos, 21,6% (11) foram não diagnósticos e 1,9% (1) foram malignos. Dos doentes que repetiram a citologia, 12 foram encaminhados para cirurgia: 8 com diagnóstico de LFSI, 2 com citologias não diagnósticas, um com carcinoma papilar e um com um nódulo benigno com 51 mm de diâmetro. A histologia do nódulo foi benigna em 10 doentes e maligna (carcinoma papilar) em 2. Foram registados 3 carcinomas papilares incidentais.

Seis doentes repetiram pela terceira vez a CAAF, 4 foram benignas e 2 não diagnósticas (fig. 1).

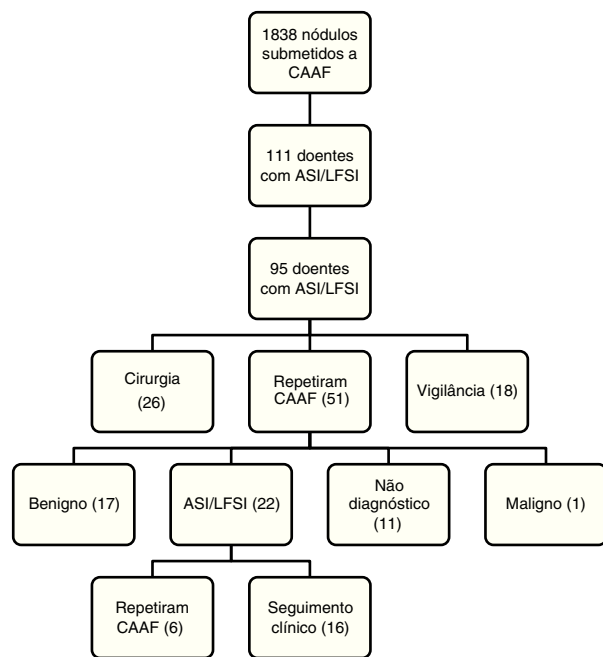


Figura 1. Fluxograma do seguimento de doentes com nódulos tiroideus com diagnóstico citológico de ASI/LFSI.

Dezoito doentes (18,9%) mantiveram seguimento clínico e imagiológico: 11 por rejeitarem a repetição da citologia, 3 por não terem condições cirúrgicas e 4 por não lhes ter sido proposta repetição da citologia ou cirurgia.

No total, dos 95 doentes com diagnóstico de LFSI, 38 (40%) foram submetidos a cirurgia. Destes, 7 (18,4%) tiveram diagnóstico histológico de malignidade (tabela 1). Os nódulos malignos tinham em média $26,9 \pm 14,8$ mm de diâmetro, tendo 48 mm o maior nódulo e 14 mm o menor. Ecograficamente eram todos hipocogênicos e 2 eram heterogêneos.

A taxa de malignidade, até à data da recolha dos dados, nos 95 doentes com resultado citológico de LFSI foi de 7,4%, mas de 18,4% nos 38 doentes operados.

A taxa de malignidade nos doentes operados foi de 16,7% nos que repetiram a CAAF e de 19,2% nos que não repetiram a CAAF.

No total registaram-se 6 carcinomas incidentais.

Discussão

A classificação de Bethesda para as citologias dos nódulos tiroideus veio facilitar a uniformização dos relatórios das mesmas, bem como estratificar o risco de cada lesão de forma mais clara¹⁰. Contudo, na Categoria III desta classificação, nem a percentagem das lesões assim classificadas nem o risco associado se encontram

Tabela 1
Resultados histológicos de todos os doentes submetidos a cirurgia na nossa série

Histologia	
Maligno	7
Carcinoma papilar	5
Carcinoma papilar variante folicular	2
Benigno	31
Hiperplasia nodular	21
Hiperplasia folicular	1
Adenoma de células de Hurthle	2
Adenoma folicular	4
Tiroidite linfocítica crónica	3
Carcinoma papilar incidental	6

totalmente clarificados. Apesar da classificação de Bethesda propor que o uso da Categoria III não deva exceder 7% do total de citologias observadas e que o risco de malignidade seja entre 5-15%, séries recentes não o têm demonstrado. Assim, a percentagem de citologias classificadas de ASI/LFSI na nossa série, 11,4%, é concordante com outras séries publicadas, com taxas entre 3-18%⁴. Esta variabilidade entre centros pode justificar-se quer pela variabilidade entre os diferentes observadores quer por diferenças técnicas⁸. Na realidade, a subjetividade desta categoria diagnóstica é provavelmente o fator principal para estas diferenças. Outra razão possível é a aplicação de diferentes métodos de preparação das amostras¹¹. Fatores de confundimento podem advir da realização do esfregaço, incluindo formação de coágulos e de artefactos na secagem ou fixação. Uma vez que os artefactos são removidos nas preparações em meio líquido, a utilização deste meio poderá resultar numa menor taxa de ASI/LFSI⁴.

No algoritmo proposto pela classificação de Bethesda o seguimento dos doentes com LFSI/ASI é a repetição da CAAF 3-6 meses após a primeira CAAF, com indicação para ressecção cirúrgica no caso de o resultado ser sobreponível^{7,12}. Na nossa série, a maioria dos doentes, 53,5%, repetiu a CAAF, sendo a maioria dos resultados da repetição, 43,1% (22 doentes), concordante com a citologia anterior. O risco de malignidade para um nódulo com diagnóstico de ASI/LFSI foi de 18,4% (7/38) nos doentes submetidos a cirurgia e de 7,4% (7/95) quando incluídos todos os doentes. Estes resultados são semelhantes aos de outras séries, em que a taxa de malignidade registada foi entre 5-27% na totalidade dos doentes e entre 17-48% nos doentes operados⁴.

Nos doentes que foram diretamente submetidos a cirurgia sem repetição de CAAF, a taxa de malignidade (19,2%) foi superior à dos doentes operados após repetição da CAAF (16,7%). Este facto justifica-se por um viés de seleção para um maior risco de malignidade decorrente dos fatores clínicos, citológicos e imagiológicos, que conduziram os doentes prontamente para a cirurgia.

Um dos benefícios da repetição da CAAF após um diagnóstico inicial de ASI/LFSI é evitar uma cirurgia desnecessária nos doentes cujo segundo resultado de CAAF seja benigno. A repetição foi a escolha preferencial nesta série, com diagnóstico de benignidade na segunda CAAF em 33,3% dos doentes. Contudo, foi demonstrado por Renshaw que nódulos com resultados citológicos de atipia e posteriormente de benignidade têm um risco de malignidade de 16%, o que é significativamente superior aos nódulos apenas com diagnóstico de benignidade, cujo risco é de 1,7%, e inferior aos nódulos classificados como LFSI/ASI, com risco de 24,5%¹³. Estes resultados levam-nos a questionar se doentes com um primeiro diagnóstico de ASI/LFSI devam ser seguidos da mesma forma que os doentes com um primeiro diagnóstico de benignidade.

Vários grupos têm defendido a divisão da Categoria III em 2 subcategorias: ASI e LFSI¹⁴⁻¹⁶. A subcategoria ASI incluindo os casos de atipia nuclear, mas com alterações insuficientes para serem consideradas suspeitas para malignidade. Por outro lado, na categoria LFSI os casos com atipia da arquitetura celular, contudo, insuficiente para ser classificada como suspeita para neoplasia folicular¹⁴. Estes grupos têm demonstrado que o risco de malignidade é superior para os casos classificados como ASI. Nas séries referidas, a taxa de malignidade variou entre 42-52,7% nos casos de ASI e entre 6,8-27% nos casos de LFSI¹⁴⁻¹⁶. Dado estes resultados, a subdivisão desta categoria poderá ser uma mais-valia na decisão clínica e no seguimento destes doentes.

Os testes moleculares têm surgido como um complemento diagnóstico nos nódulos com dimensões superiores a um centímetro e com diagnóstico de ASI/LFSI. Estes testes apenas estão recomendados caso o seu resultado altere a decisão de realizar uma cirurgia ou a extensão da mesma¹⁷. Estão disponíveis 2 tipos de testes: os de inclusão e os de exclusão. Os testes de inclusão detetam a presença de mutações pontuais (BRAFV600E ou RAS) ou rearranjos

de genes (RET/PTC, PAX8/PPAR γ) que demonstraram capacidade na previsão de malignidade. Os testes de exclusão recorrem a propriedades de expressão genética (expressão de RNA) que têm a capacidade de definir um processo como benigno¹⁷. Os estudos realizados têm demonstrado que os testes moleculares de inclusão têm elevada especificidade, muito perto de 100%, contudo, com uma sensibilidade mais limitada, entre 59,3–71%^{14,18,19}. Neste sentido, a presença de um teste de inclusão positivo permite-nos, com segurança, encaminhar um doente para a cirurgia, contudo, um teste negativo não nos permite excluir a presença de lesão neoplásica. Nestas situações é necessário conjugar o juízo clínico, bem como as características ecográficas e citológicas para tomar a decisão mais apropriada a cada caso.

A Categoria de ASI/LFSI tem demonstrado heterogeneidade entre os diferentes centros tanto na sua prevalência como na taxa de malignidade. A maioria dos centros reporta um número de citologias classificadas como ASI/LFSI superior ao recomendado pela classificação de Bethesda, bem como uma taxa de malignidade mais elevada. Assim, são necessários mais estudos com o intuito de clarificar a real taxa de malignidade destas lesões, nomeadamente com a caracterização histológica de todos os nódulos. Por outro lado, a subdivisão desta categoria parece ser uma das formas de atenuar esta heterogeneidade. É igualmente importante esclarecer se doentes com um resultado citológico de benignidade após um primeiro diagnóstico de ASI/LFSI têm o mesmo risco que doentes apenas com um diagnóstico benigno.

Apesar de nesta categoria a recomendação ser a repetição da CAAF, sugerimos que o seguimento destes doentes seja individualizado e discutido em equipa multidisciplinar. O facto de termos verificado uma percentagem de malignidade de 19,2% nos doentes operados logo após uma primeira CAAF com diagnóstico de ASI/LFSI e sabendo que estes doentes foram encaminhados para a cirurgia por fatores de risco clínico e imagiológicos, suporta esta necessidade de individualizar a decisão. A combinação da suspeita clínica, as características ecográficas e os testes moleculares devem ser tidos em conta aquando da decisão.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Gharib H, Papini E, Ralf P, Duick DS, Valcavi R, Laszlo H, American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines For Clinical Practice for The Diagnosis and management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16.
- Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2005.
- Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology.* 2013.
- VanderLaan Pa, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: Should repeated fna be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011.
- Sofferman R, Ahuja AT. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q.* London: Springer; 2012.
- Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014.
- Cibas ES, Ali S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159–65.
- Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Tötsch M, Vielh P. The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: From theory to practice in Europe. *Acta Cytol.* 2011.
- Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia M, Barbesino G, Ross DS, et al. Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):1–13.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012.
- Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2013.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009.
- Renshaw AA. Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration? *Am J Clin Pathol.* 2010.
- Hyeon J, Ahn S, Shin JH, Oh YL. The prediction of malignant risk in the category «atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance» of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol.* 2014.
- Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A, et al. Subclassification of the «grey zone» of thyroid cytology: a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res.* 2011.
- Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of «atypia of undetermined significance». *Acta Cytol.* 2011: 518–25.
- Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA. AACE/ACE Disease State Commentary: Molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract.* 2014.
- Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, Lebeau SO, Hodak SP. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of «Follicular Lesion of Undetermined Significance /Atypia of Undetermined Significance». *Cancer Cytopathol.* 2010;18:17–23.
- Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta Cytol.* 2011:570–5.