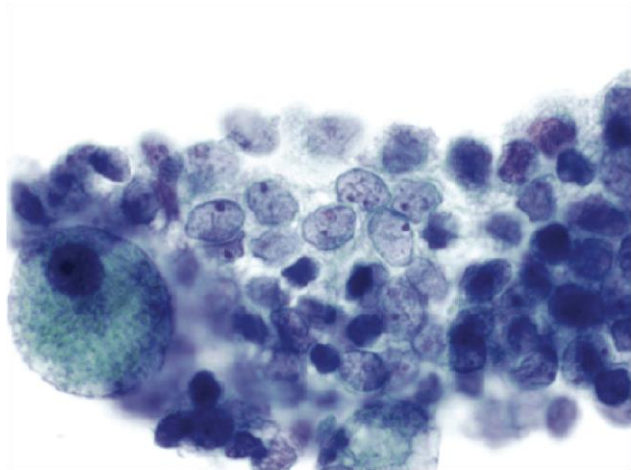
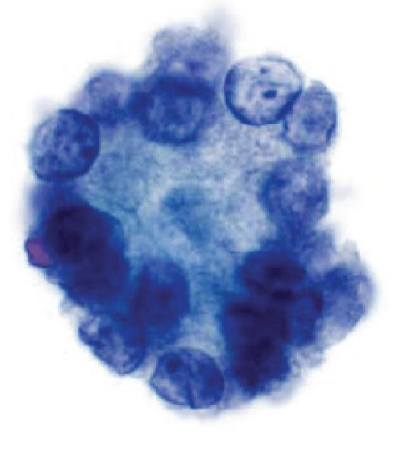


Sistema Bethesda 2017 para Citologia de Tireoide



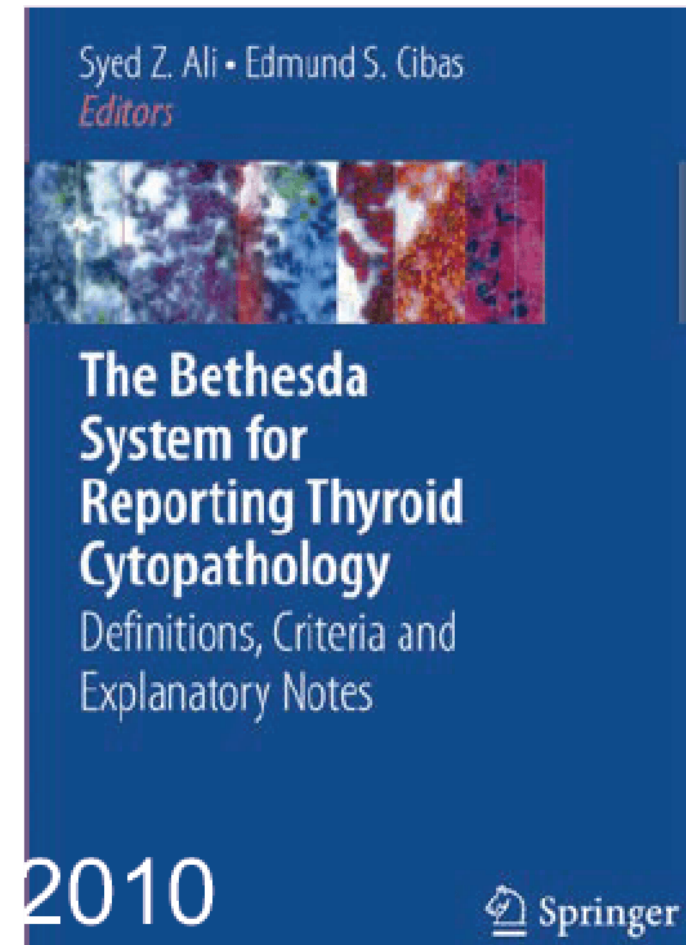
Ana Paula B. Farina Pasinato, MD

Serviço de Anatomia Patológica
Hospital Universitário
Universidade Federal de Santa Catarina



Sistema Bethesda para Citologia de Tireoide

- Terminologia padronizada:
 - Critérios citomorfológicos robustos e reprodutíveis
 - Clareza na comunicação
 - Troca de informações entre instituições
 - Algoritmos de manejo clínico bem definidos
- Endossado pela “*American Thyroid Association*”(ATA)
“A citologia aspirativa de nódulos Tireoideanos deve ser reportada utilizando-se grupos diagnósticos delineados no Sistema Bethesda para citologia da Tireoide”



O que aconteceu desde 2007?

- Novos Desenvolvimentos:
 - Classificação histológica (NIFTP)
 - Testes moleculares
- 2016: Simpósio – modificações consideradas
 - Congresso Internacional de Citologia (Yokohama, Japan)



**ACTA
CYTOLOGICA**

Commentary

Acta Cytologica 2016;60:399–405
DOI: [10.1159/000451020](https://doi.org/10.1159/000451020)

Published online: October 21, 2016

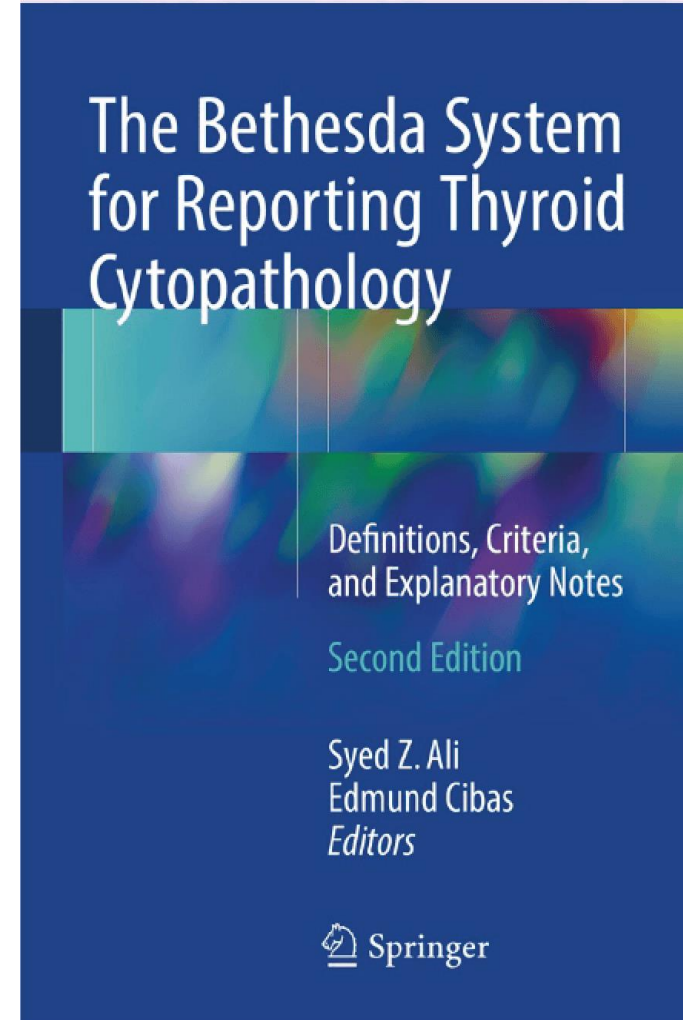
**The Bethesda System for Reporting Thyroid
Cytopathology: Proposed Modifications
and Updates for the Second Edition from an
International Panel**

Marc Puztaszeri^a Esther Diana Rossi^b Manon Auger^c Zubair Baloch^d
Justin Bishop^e Massimo Bongiovanni^f Ashish Chandra^g
Beatrix Cochand-Priollet^h Guido Fadda^b Mitsuyoshi Hirokawaⁱ
SoonWon Hong^j Kennichi Kakudo^k Jeffrey F. Krane^l Ritu Nayar^m
Sareh Parangiⁿ Fernando Schmitt^o William C. Faquin^p

Ativar o Window

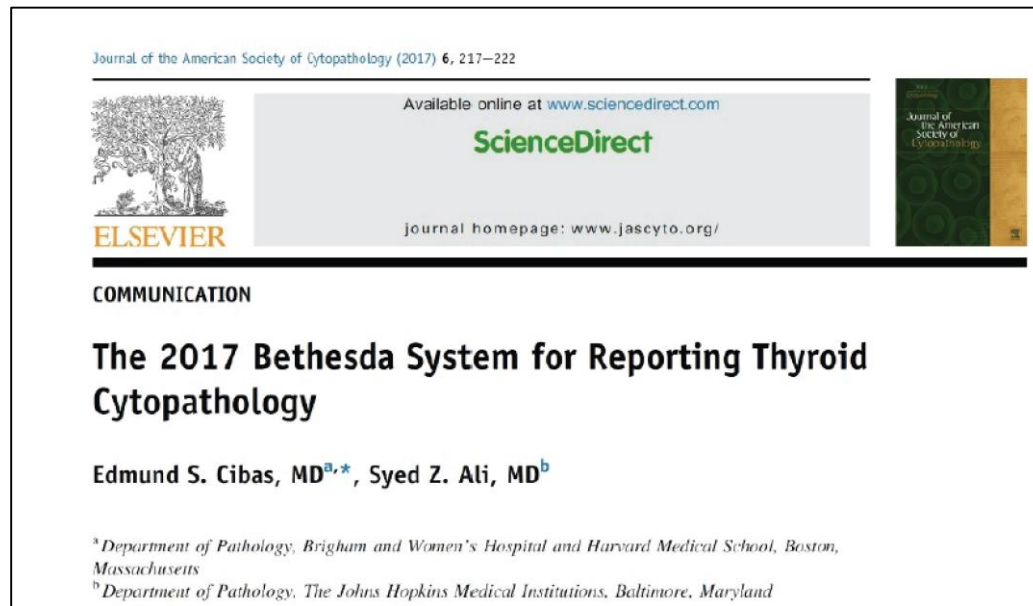
Sistema Bethesda Atlas, 2a edição

- Baseado nas recomendações de Yokohoma
- Texto expandido
NIFTP
testes moleculares
- Publicado em Outubro, 2017

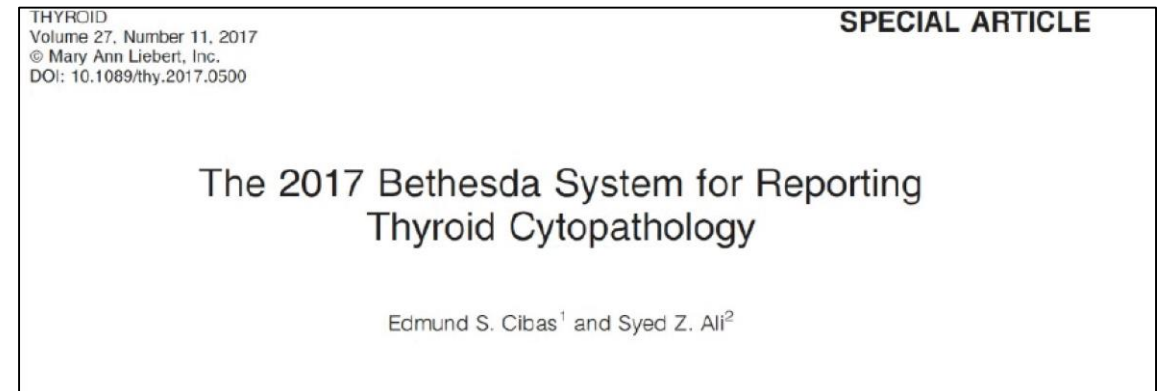


Sistema Bethesda 2017 para Citologia da Tireoide

JASC (Nov., 2017)



Thyroid (Nov., 2017)



Categorias do Sistema Bethesda 2017

revisado

I. NÃO DIAGNÓSTICO ou INSATISFATÓRIO (*sinônimo*)

II. BENIGNO

III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO ou LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (*sinônimo*)

IV. NEOPLASIA FOLICULAR ou SUSPEITO PARA NEOPLASIA FOLICULAR (*sinônimo*)
- especificar se células de Hürthle (oncocítico)

V. SUSPEITO PARA MALIGNIDADE

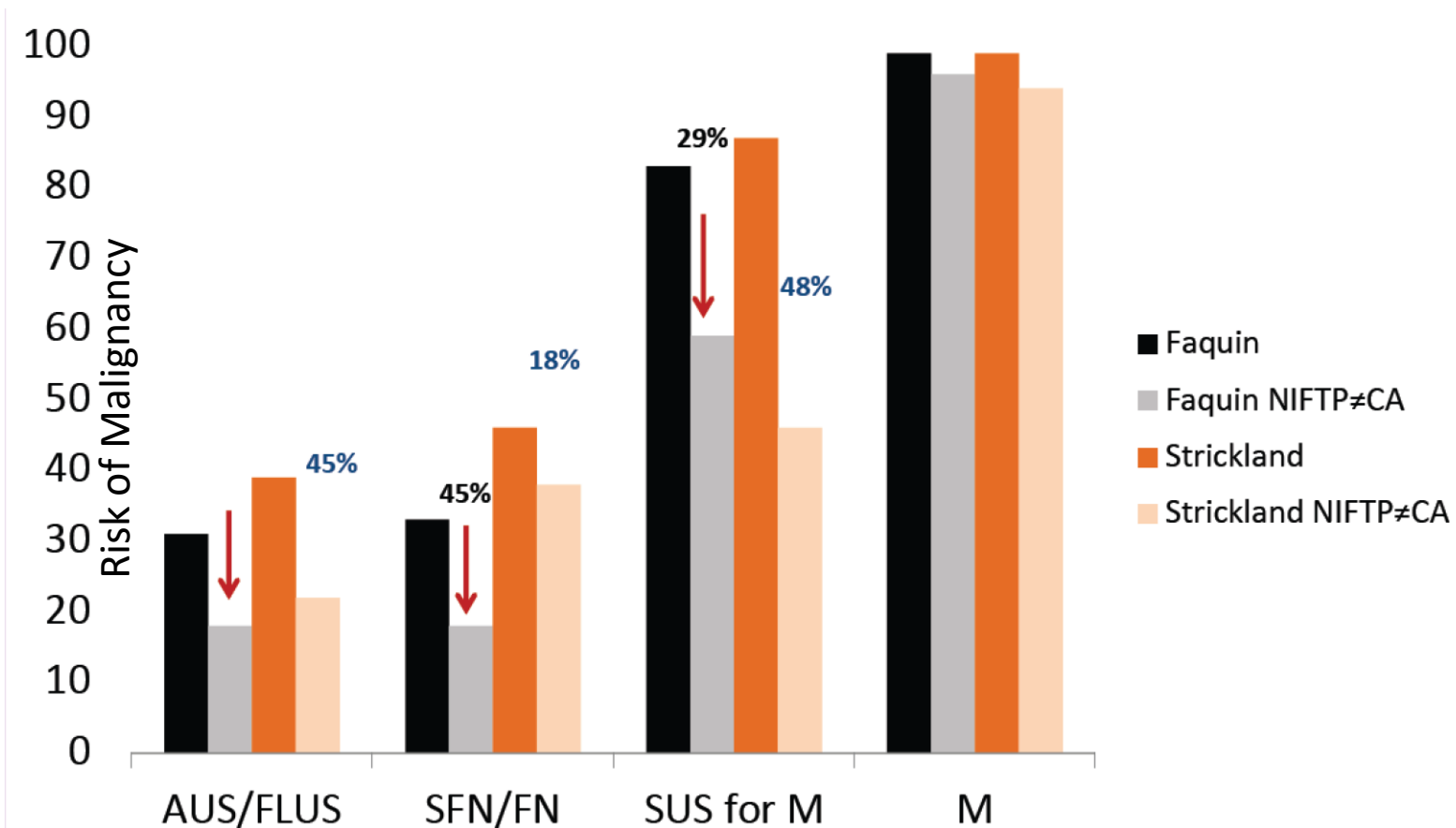
VI. MALIGNO

Sistema Bethesda 2017: Revisão do Risco de Malignidade e da Conduta

Category	Risk of Malignancy if NIFTP = CA (%)	Risk of Malignancy if NIFTP ≠ CA (%)	Usual Management
ND or UNS	(1 -4) 5-10	5-10 (no difference)	Repeat FNA with U/S
Benign	0-3	0-3 (no difference)	Follow
AUS or FLUS	(~5 -15) ~10-30	6-18	Repeat FNA or molecular testing
SFN or FLUS	(15-30) 25-40	10-40	Lobectomy or molecular testing
SUS for M	(60-75) 50-75	45-60	Thyroidectomy or lobectomy *
Malignant	97-99	94-96	Thyroidectomy or lobectomy

* Mutational testing for BRAF or the 7-gene panel may be considered to aid surgical decision making (ATA 2015)

NIFTP Afeta Substancialmente o Risco de Malignidade da Categoria “Indeterminada” da Classificação de Bethesda



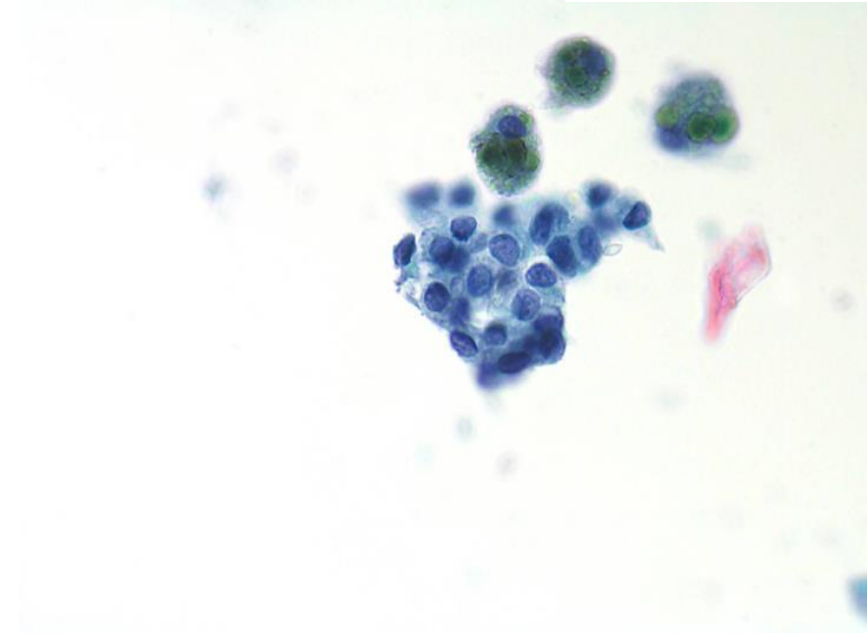
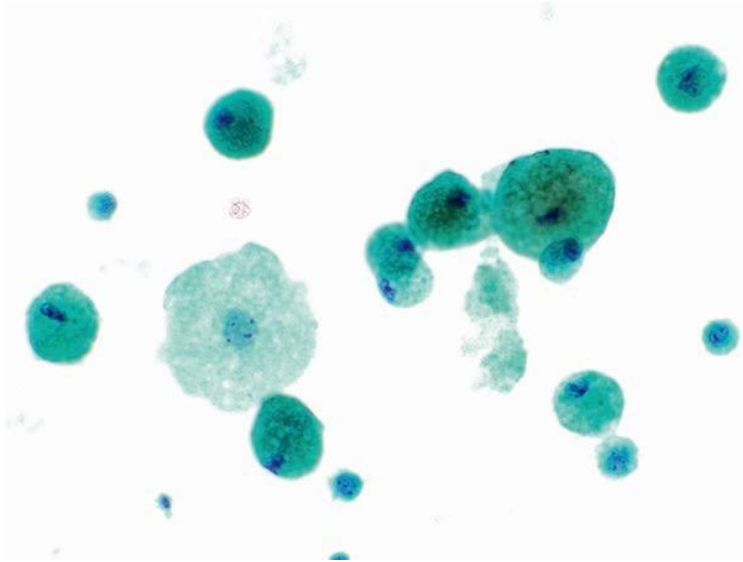
Faquin et al, Cancer Cytopathology 2016
Strickland et al, Thyroid 2015

Categoria I

Não Diagnóstico (ou Insatisfatório):

O que é novo na 2a (2017) Edição?

1. Risco de malignidade revisado para **5-10%** (original 1-4%).
2. Sem necessidade de aguardar 3 meses para repetir a PAAF (resolução da inflamação e atipia potencial que possa confundir)

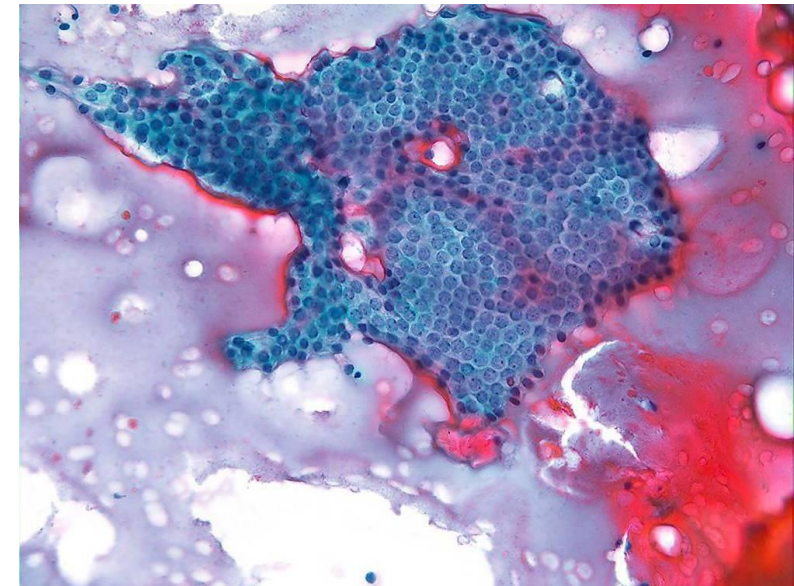
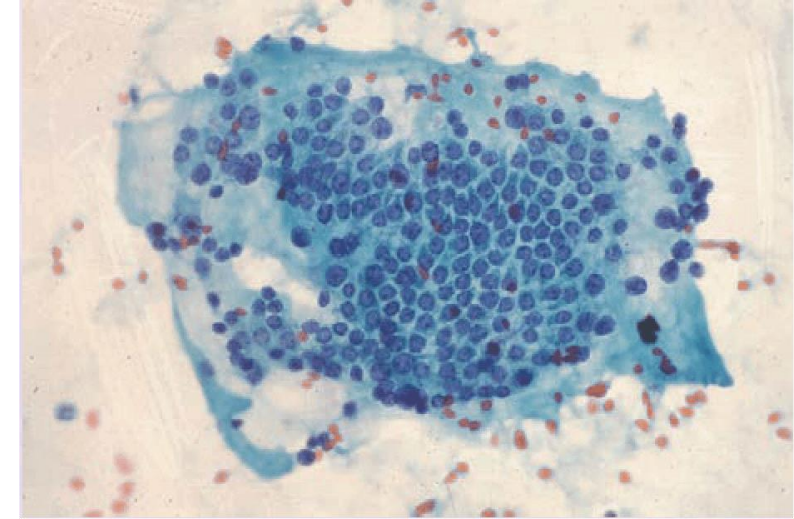


Categoria I
Não Diagnóstico (ou insatisfatório)
Fluido Cístico

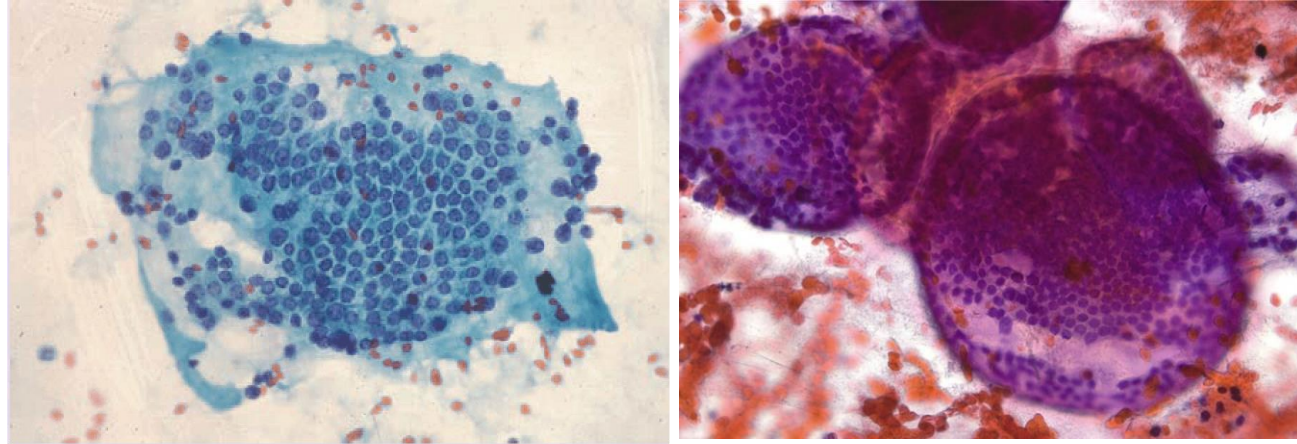
Categoria II

Benigno: Sem mudanças

- 60-70% de todas PAAFs de tireoide
- Nódulo folicular benigno (mais comum)
- Risco de malignidade <3%



Categoria II Benigno



Manejo (2015 ATA guidelines)

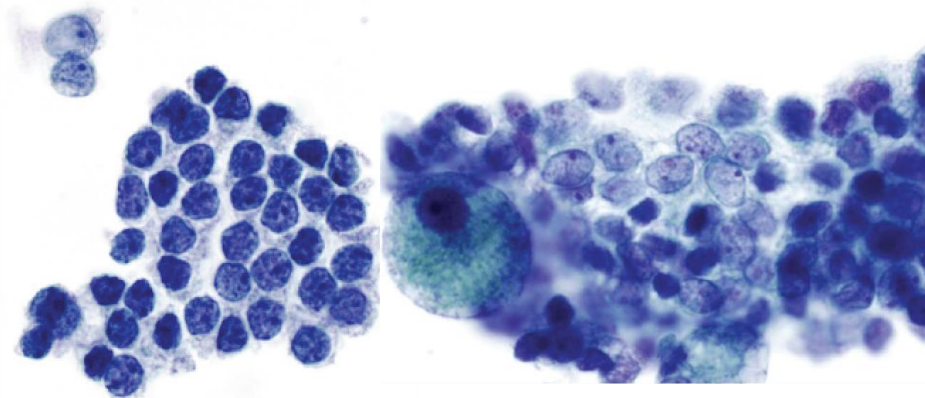
“O seguimento dos nódulos tireoideanos com citologia benigna deve ser determinado pela estratificação do risco baseado nos padrões do US.”

- **US alta suspeição:** repetir PAAF em 12 meses
- **US Baixo-intermediário suspeição:** repetir PAAF em 12-24 meses
- **US muito baixa suspeição:** considerar repetir PAAF em 24 meses

Duas PAAFs benignas: vigilância Ultrassonográfica não é necessário

Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016; 26:1-133.

Categoria III AUS/FLUS



O que é novo na 2a (2017) Edição?

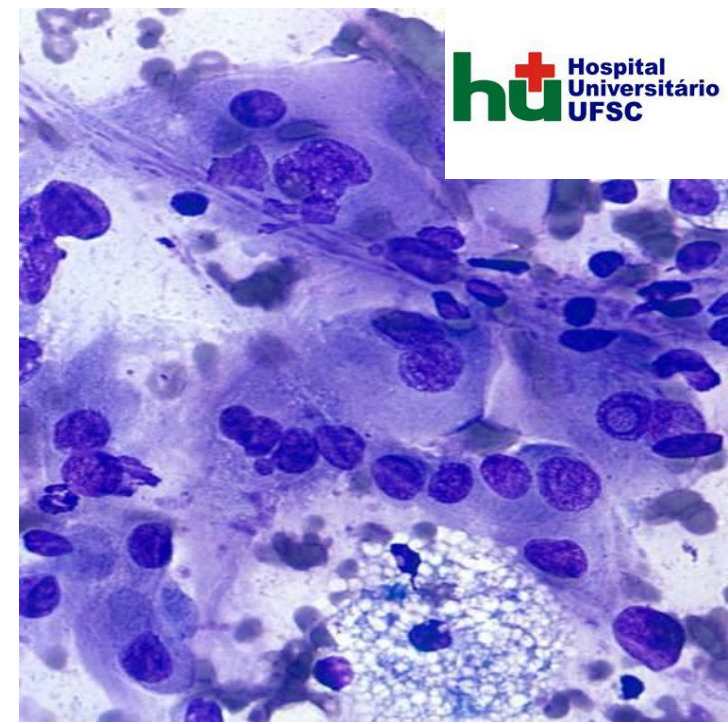
1. **Risco de malignidade (ROM)** revisado para **10-30%**
(prévio 5-15%), *mas...*

O ROM cai significativamente **(6-18%)** considerando-se
o NIFTP

2. Limitar uso a **10%** das PAAFs de tireoide (prévio 7%)

Categoria III

AUS/FLUS



O que é novo na 2a (2017) edição?

3. *Manejo Usual:*

- Prévio “Repetir PAAF”
- 2015 ATA guidelines **“repetir PAAF e/ou teste molecular”**

Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133

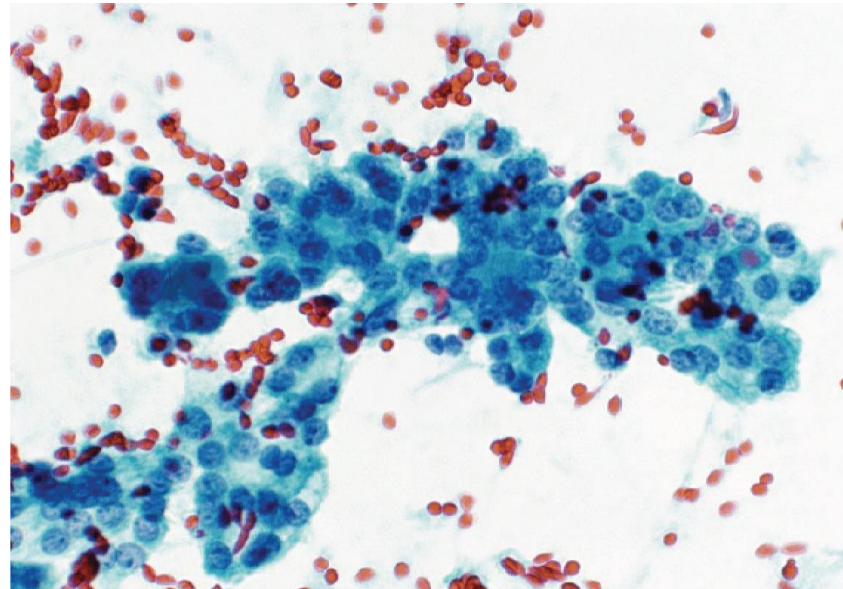
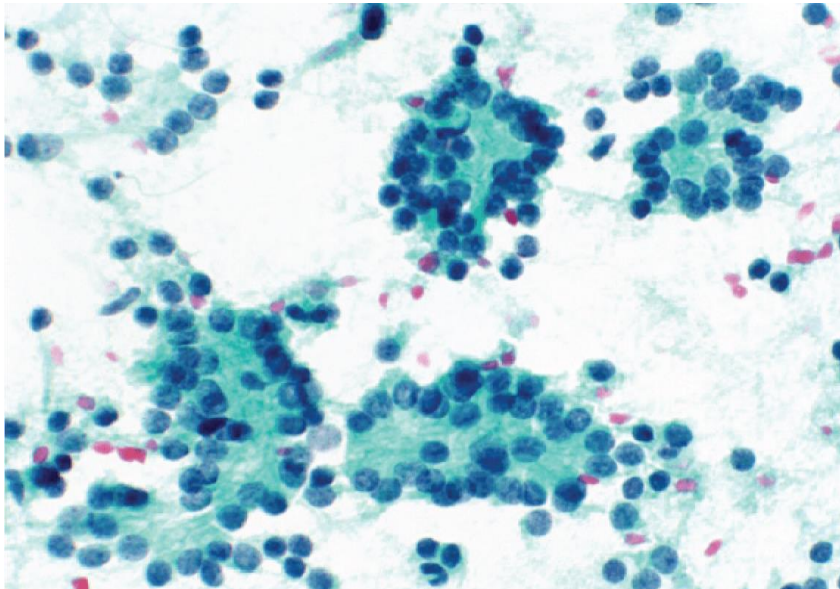
4. *Qualificar*

A qualificação geralmente não afeta o manejo

Categoria IV

Suspeito para Neoplasia Folicular (SFN) ou Neoplasia Folicular (FN)

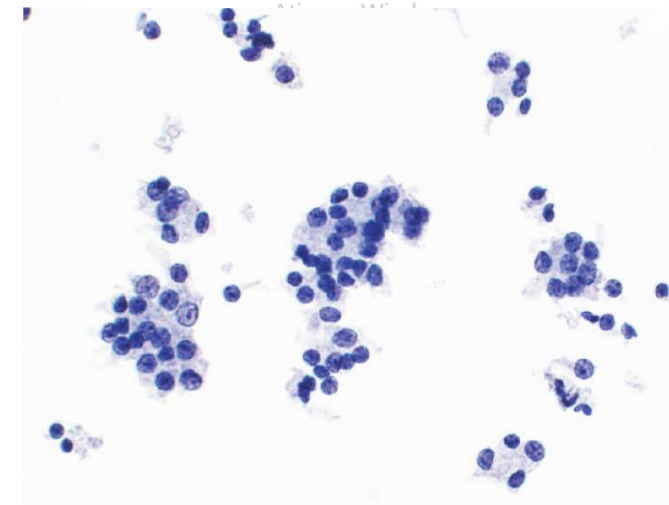
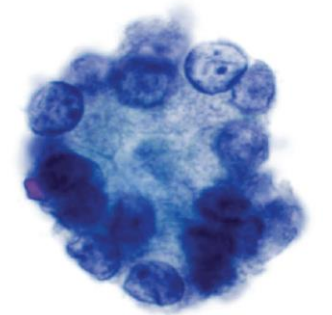
- ❑ **Definição Original:** “ ... casos com ... achados nucleares de carcinoma papilífero são excluídos.”



Categoria IV

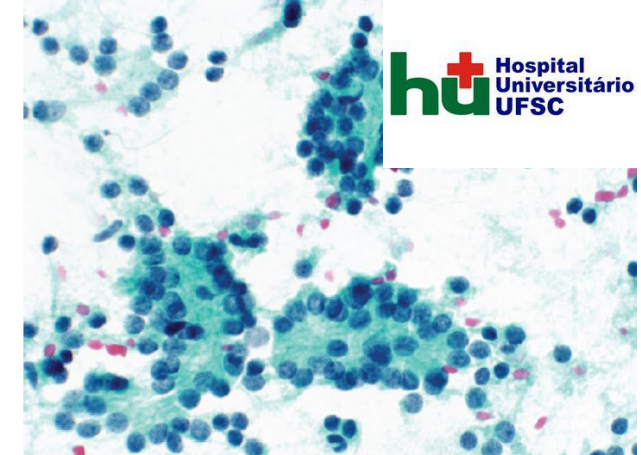
SFN/FN *O que é novo na 2a (2017) Edição?*

- Nova Definição:** "...Casos de padrão folicular com **leves alterações nucleares** (aumento do tamanho, irregularidade de contorno, e/ou clareamento da cromatina) podem ser classificadas como FN/SFN desde que papilas verdadeiras e pseudo inclusões intranucleares estejam ausentes;



Categoria IV

SFN/FN



O que é novo na 2a (2017) Edição?

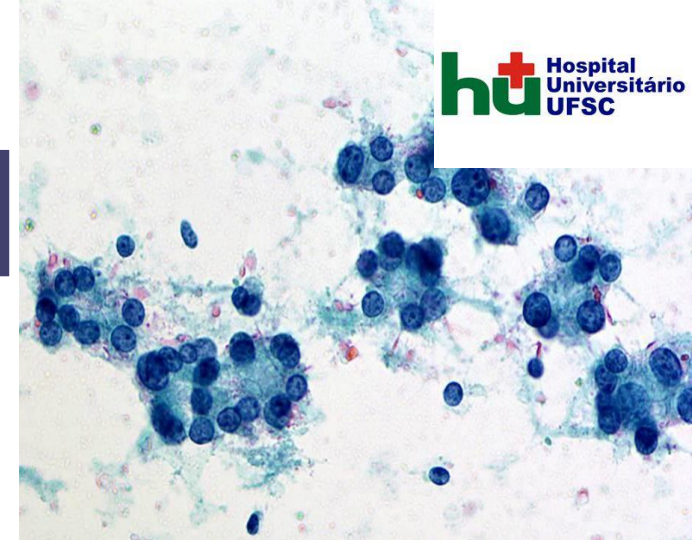
□ **Notas sugeridas:** -“... alguns achados nucleares levantam a possibilidade de FV do PTC ou NIFTP.”

-“ ... o *follow-up* histológico dos casos diagnosticados nesta categoria incluem o adenoma folicular, carcinoma folicular, e a variante folicular do carcinoma papilífero da tireoide, incluindo o recentemente descrito NIFTP.”

Acima 35% dos casos que preenchem os critérios descritos provam não serem neoplasias mas sim proliferações hiperplásicas.

Categoria IV SFN/FN

O que é novo na 2a (2017) Edição?



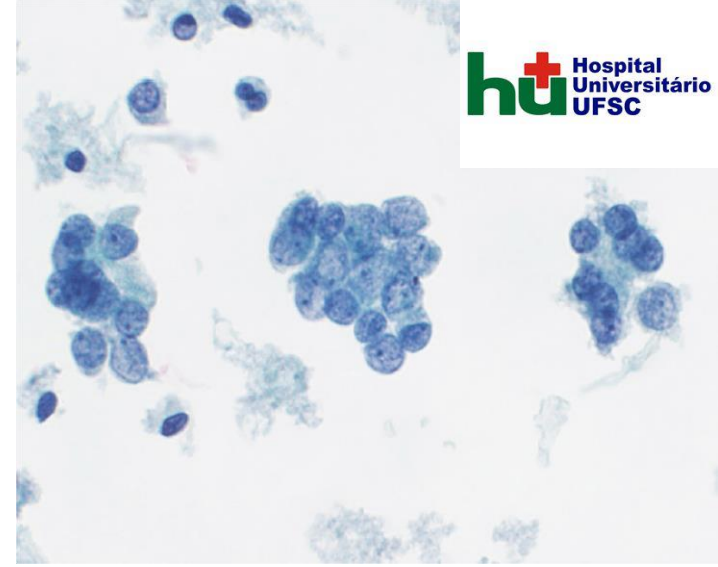
1. Risco de Malignidade (ROM foi revisado para **25-40%** (prévio 15-30%). Mas o ROM cai para **10-40%** com o NITFP.

2. Manejo usual:

- Prévio: lobectomia
- 2015 ATA guidelines: **Lobectomia, testes moleculares**

Categoria V

Suspeito para Malignidade



O que é novo na 2ª (2017) Edição?

1. **Risco de malignidade** (ROM) foi revisado para **50-75%** (prévio 60-75%). Diminui substancialmente (**45-60%**) com o NITFP.

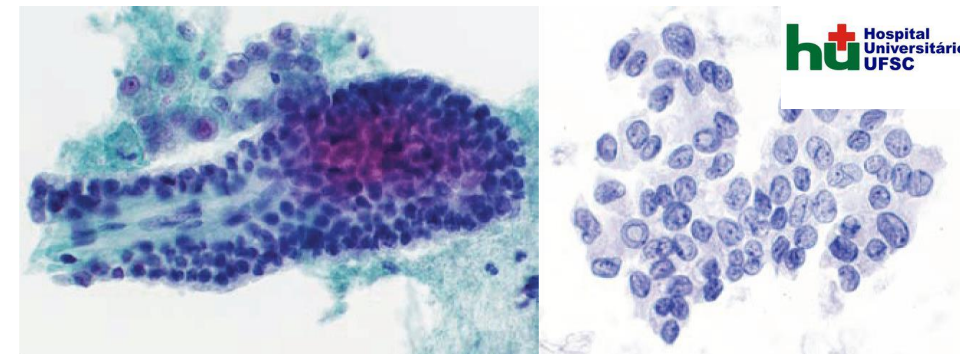
2. **Nota opcional** (suspeito para FV do PTC): *se arranjo microfolicular*

“... os achados citomorfológicos são suspeitos para carcinoma papilífero variante folicular ou o recentemente descrito NIFTP.”

3. **Manejo:**

Teste de mutação para *BRAF* ou *7-gene panel* podem ser considerados para ajudar a decisão cirúrgica (ATA 2015)

Categoria VI Maligno



O que é novo na 2a (2017) Edição?

1. *Risco Original de Malignidade* (ROM) de 97-99% cai discretamente para **94-96%** com o NIFTP.

2. Para evitar falso-positivos devido ao NIFTP, limitar o uso a casos com achados clássicos PTC (papilas verdadeiras, corpos de psammoma, pseudo inclusão nuclear).

3. *Nota opcional:*

“... uma pequena proporção de casos (~3-4%) diagnosticados como maligno e compatíveis com carcinoma papilífero da tireoide talvez provem serem NIFTP no exame histológico.”

Categoria V

Maligno *O que é novo na 2ª(2017) Edição?*



4. Manejo: tireoidectomia total ou **lobectomia**

- Exceto se tumor metastático

- **ATA 2015,**

(RECOMENDAÇÃO 35B) Incentiva redução da extensão do procedimento cirúrgico inicial para câncer da tireoide de baixo risco (4cm ou menos, sem extensão extratireoideana ou evidência clínica de metástase linfonodal) e diminuição do uso de rotina do iodoradioativo pós operatório aumentando a possibilidade de lobectomia como manejo cirúrgico inicial.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Definitions, Criteria,
and Explanatory Notes

Second Edition

Syed Z. Ali
Edmund Cibas
Editors

 Springer

Considerações Finais

1. Revisado riscos de malignidade
2. AUS/FLUS deve ser limitado a cerca de 10% das PAAFs de tireoide.
3. Revisado manejo usual (segue ATA 2015 guidelines)
 - categorias AUS/FLUS e FN/SFN agora incorporam a opção dos testes moleculares
4. Modificado critérios FN/SFN e Maligno

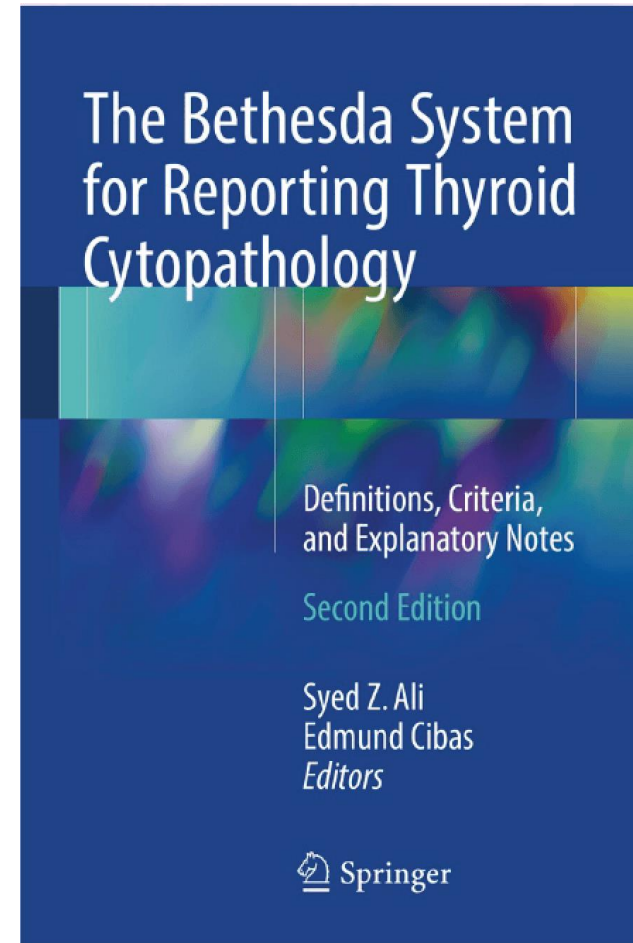
Considerações Finais

5. NIFTP

(Neoplasia Folicular Tireoideana não invasiva com achados nucleares *Papilífero-like*)

Não há critério citológico para este diagnóstico

Não deve ser diagnosticado na PAAF



Cancer Cytopathol. 2018 Jan;126(1):20-26. doi: 10.1002/cncy.21926. Epub 2017 Sep 20.

Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Implications for the risk of malignancy (ROM) in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)

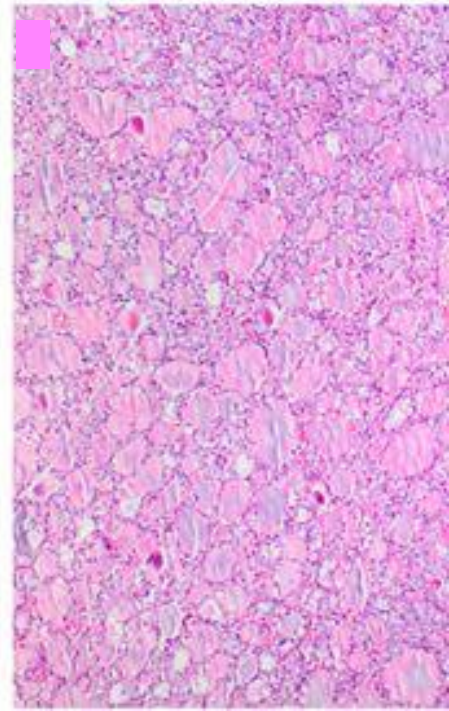
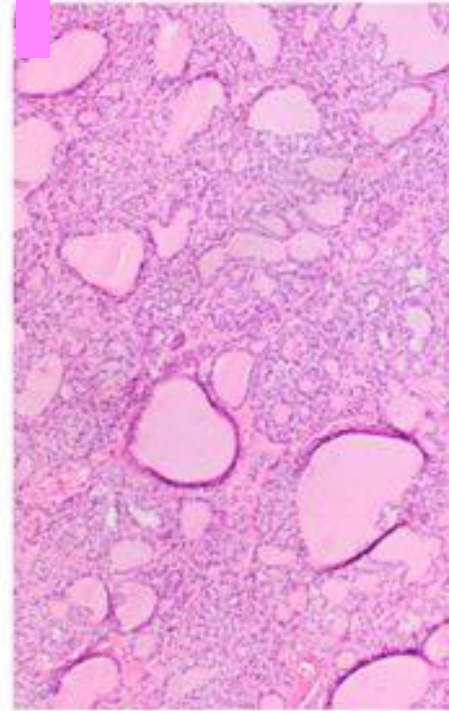
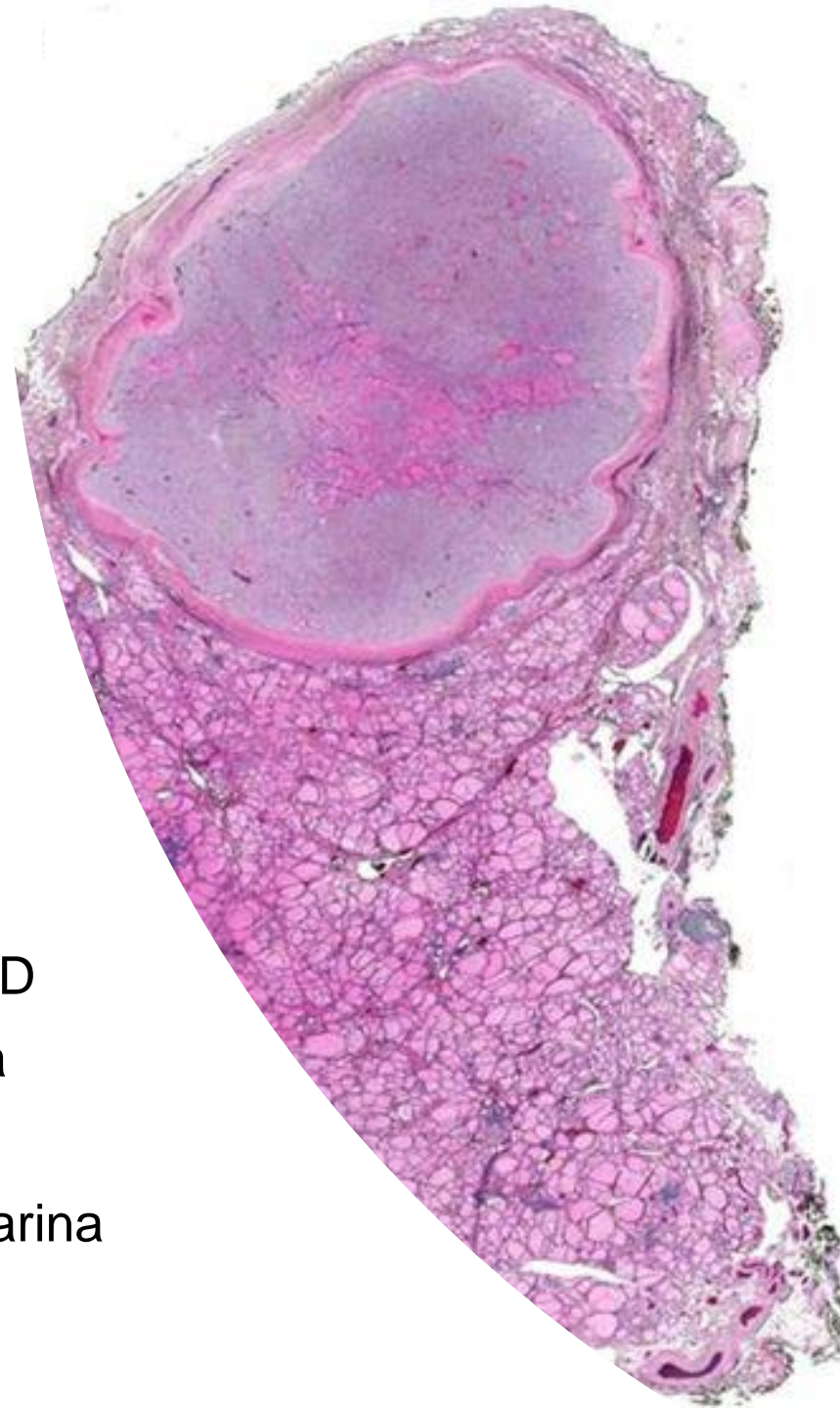
Relevância clínica da nova nomenclatura para tumores da Tireoide: NIFTP

Ana Paula B. Farina Pasinato, MD

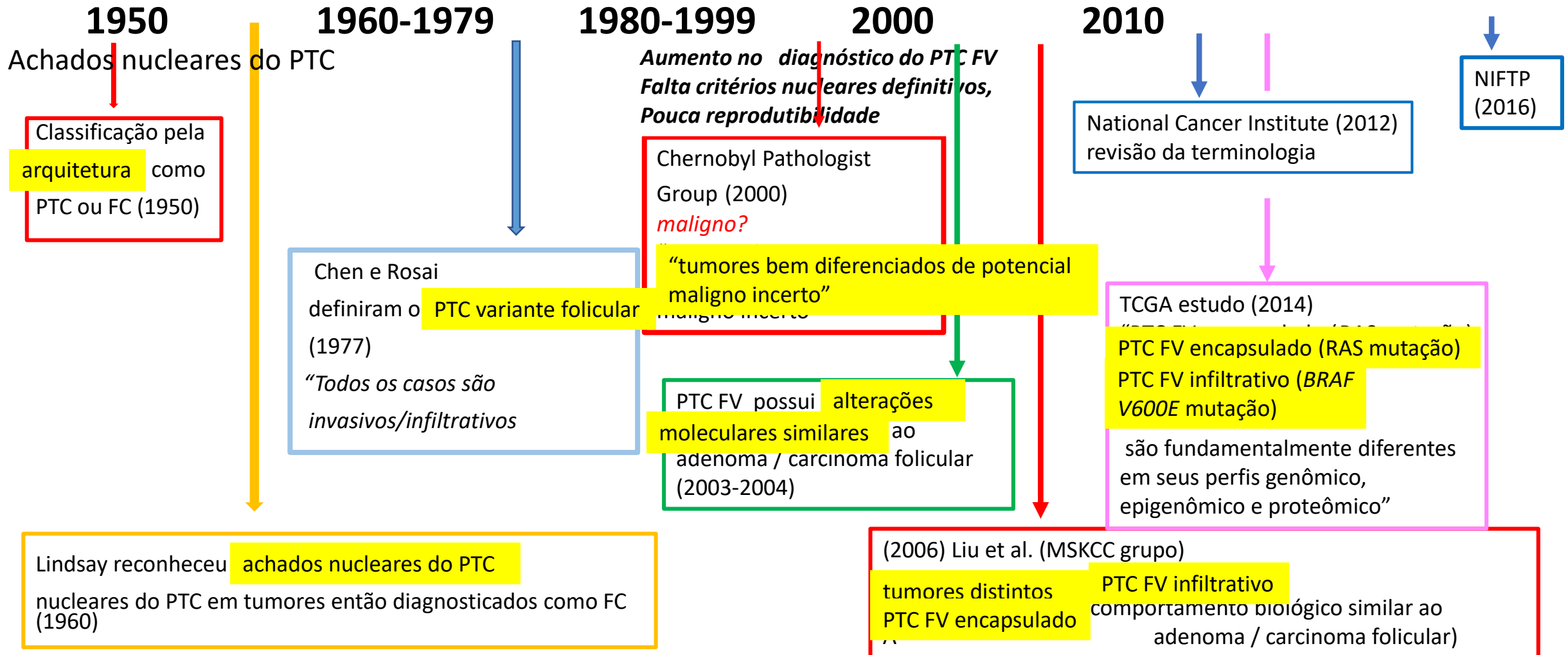
Serviço de Anatomia Patológica

Hospital Universitário

Universidade Federal de Santa Catarina



Linha do tempo do carcinoma diferenciado da tireóide

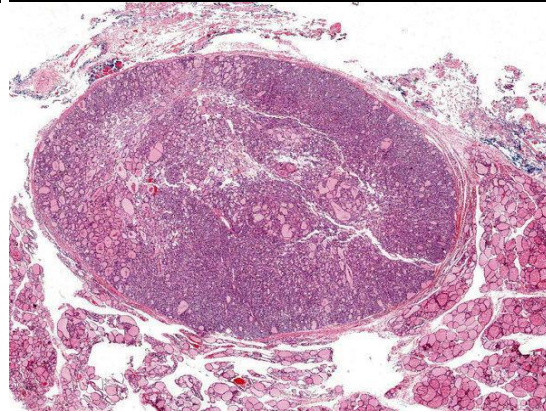
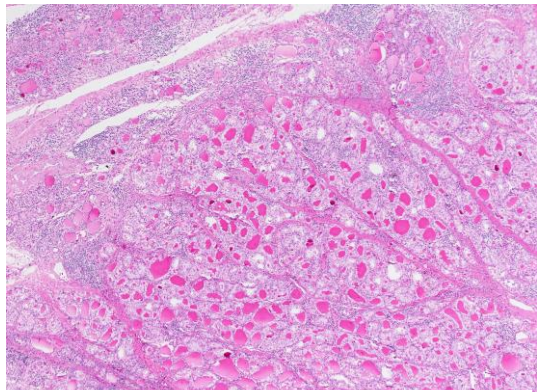
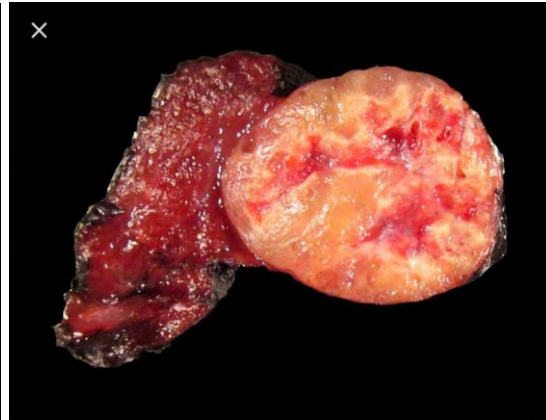
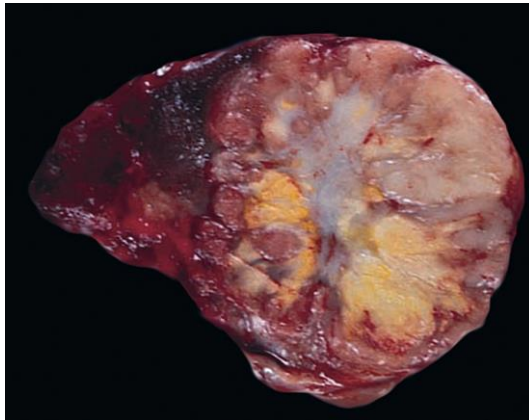


Perfil molecular do PTC variante folicular de acordo com o padrão de crescimento

TUMORES DISTINTOS

PTC FV Infiltrativo

PTC FV encapsulado



Tipos de FVPT	RET/PTC	RAS	PAX8 PPAR G	BRAF V600E
Encapsulado	0	36%	4%	0
Infiltrativo	10%	10%	0	26%

Enigma

- Neoplasias não invasivas com variadas expressões dos achados nucleares de PTC
- Diferenças genéticas do clássico PTC
- Padrão de comportamento geralmente benigno
- Diagnosticados (subjetivo) e tratados como câncer
- Aumento da incidência destes “cânceres”

Grupo de trabalho multidisciplinar para reexaminar a terminologia para carcinoma papilífero variante folicular encapsulado (EFVPTC)

Objetivos:

Coletar e revisar uma grande série de casos de EFVPTC com longo seguimento

- Padronizar critérios diagnósticos microscópicos
- Determinar o perfil molecular
- Acessar o potencial maligno destes tumores
- Avaliar a necessidade de um nome alternativo para estes tumores

Grupo de trabalho multidisciplinar para reexaminar terminologia para carcinoma papilífero variante folicular encapsulado (EFVPTC)

- Internacional (7 países)
- 24 patologistas endócrinos
- Endocrinologistas (2), cirurgião de cabeça e pescoço (1), paciente (1), patologista molecular (1), estatístico (1)

Desenho do estudo

Grupos estudados	Crítérios de seleção	Casos que contribuíram	Total de casos
Grupo 1 EFVPTC não invasivo	Tamanho > 1cm <i>Follow up</i> ≥ 10 anos Ausência iodoterapia	7 lugares	138
Grupo 2 EFVPTC invasivo	<i>Follow up</i> ≥ 1 ano	10 lugares	130
			Total 268

O estudo

Consenso de Critérios para o diagnóstico do EFVPTC

Achados maiores	Achados menores	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Encapsulação ou clara demarcação • Padrão de crescimento folicular • Achados nucleares de PTC: <ul style="list-style-type: none"> -Aumento, sobreposição/despolarização -Alongamento -Contornos irregulares -Fendas -Pseudoinclusão -Clareamento da cromatina 	<ul style="list-style-type: none"> • Colóide preto • Folículos de forma irregular • Fibrose intratumoral • “Envolvimento multifocal em um único nódulo) <i>“Sprinkling sign”</i>” • Fissuras foliculares para o estroma • Células gigantes multinucleadas junto aos folículos 	<ul style="list-style-type: none"> • Papilas verdadeiras > 1% • Corpos de Psamoma • Bordos infiltrativos • Necrose tumoral • Alta atividade mitótica • Morfologia de outras variantes do PTC

O estudo

Follow up pacientes (tumores não invasivos e invasivos)

Sumário de Informações do *Follow - up* de Pacientes do Grupo de Estudo

Características	Grupo 1 (Não Invasivo EFVPTC) (n = 109)	Grupo 2 Invasivo EFVPTC) (n = 101)
Idade média, anos	45,9 (21 - 81)	42,8 (8 – 78)
Procedimento cirúrgico		
Lobectomia	67	15
Tireodectomia total	42	86
Seguimento, anos	RAI AUSENTE!	
Variação Média	14,4 (10 – 26)	5,6 (1 – 18)
Média	13,0	3,5
Eventos adversos durante seguimento, Não (%)	0	12 (12)

NIFTP

Neoplasia Tireoideana folicular não invasiva com achados nucleares Papilífero -like

❑ Definida uma classe distinta de tumores tireoideanos:

- Caracterizados por um processo clonal dirigido por mutações distintas de oncogenes (RAS e RAS – like mutações)
- Não invasivo, padrão folicular, moderados a bem desenvolvidos achados nucleares de carcinoma papilífero (escore nuclear de 2-3)
- Resultados altamente favorável (< 1% de risco de recorrência em 15 anos)

❑ *Nova terminologia recomendada:*

“Neoplasia Tireoideana Folicular não invasiva com achados nucleares “Papilífero like” (NIFTP)

Research

JAMA Oncology | **Original Investigation**

Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors

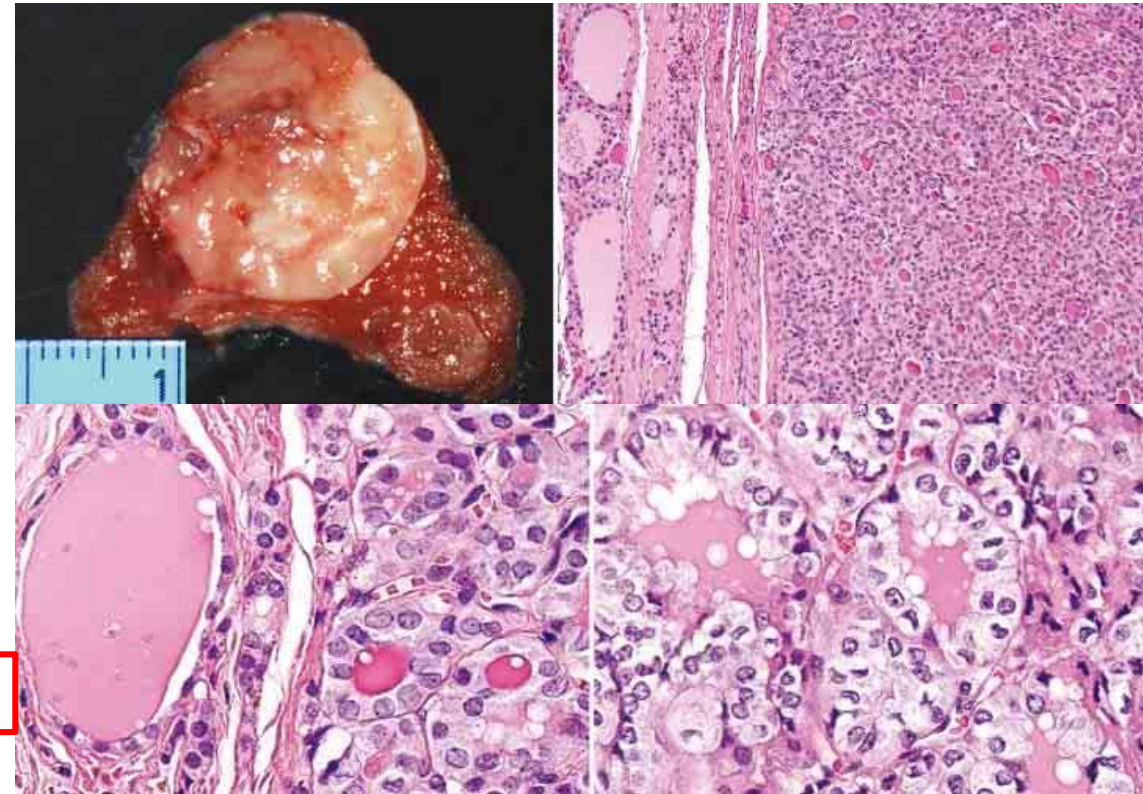
Yuri E. Nikiforov, MD, PhD; Raja R. Seethala, MD; Giovanni Tallini, MD; Zubair W. Baloch, MD, PhD;
Fulvio Basolo, MD; Lester D. R. Thompson, MD; Justine A. Barletta, MD; Bruce M. Wenig, MD; Abir Al Ghuzlan, MD;
Kennichi Kakudo, MD, PhD; Thomas J. Giordano, MD, PhD; Venancio A. Alves, MD, PhD;
Elham Khanafshar, MD, MS; Sylvia L. Asa, MD, PhD; Adel K. El-Naggar, MD; William E. Gooding, MS;
Steven P. Hodak, MD; Ricardo V. Lloyd, MD, PhD; Guy Maytal, MD; Ozgur Mete, MD; Marina N. Nikiforova, MD;
Vania Nosé, MD, PhD; Mauro Papotti, MD; David N. Poller, MB, ChB, MD, FRCPath; Peter M. Sadow, MD, PhD;
Arthur S. Tischler, MD; R. Michael Tuttle, MD; Kathryn B. Wall; Virginia A. LiVolsi, MD; Gregory W. Randolph, MD;
Ronald A. Ghossein, MD

NIFTP

Neoplasia tireoideana folicular não invasiva com achados nucleares *Papilífero - like*

Critérios diagnósticos:

1. Clara demarcação ou encapsulação
2. Padrão de crescimento folicular (micro ou macrofolicular)
 - < 1% de papila; **Sem papila verdadeira!**
 - Ausência de corpos de psamomas
 - < 30% componente sólido/capsular/insular
3. Achados nucleares de carcinoma papilífero (escore 2-3)
4. Ausência de invasão
 - **Toda capsula deve ser examinada**
5. Histologia não agressiva (necrose, mitose)



NIFTP

Neoplasia tireoideana folicular não invasiva com achados nucleares *Papilífero - like*

3. Achados nucleares de carcinoma papilífero (escore 2-3)

Escore nuclear: Soma dos três achados nucleares (cada 0-1)

Escore total varia entre 0-3

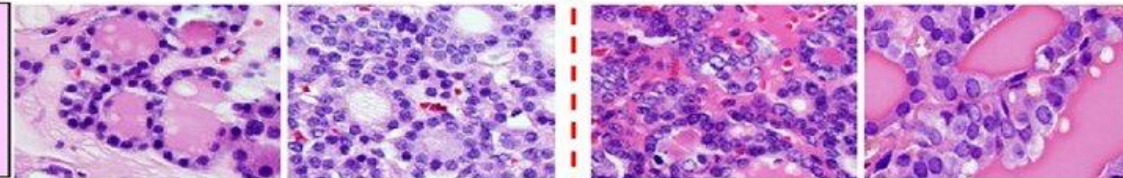
TAMANHO /
FORMA

1) Size and Shape

- Enlargement
- Elongation
- Overlapping

Absent/insufficiently expressed (0)

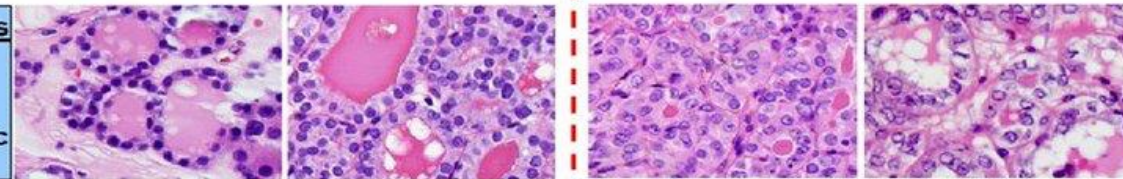
Present/Sufficient (1)



MEMBRANA

2) Membrane Irregularities

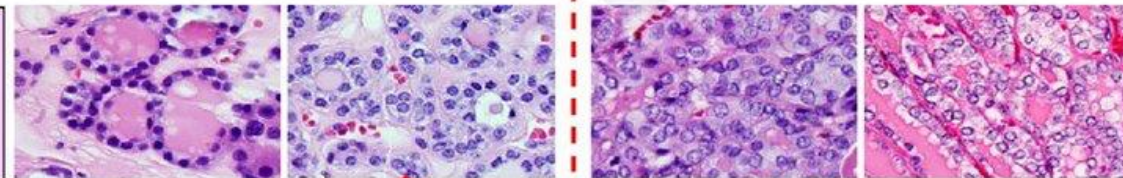
- Irregular contours
- Grooves
- Intranuclear cytoplasmic inclusions



CROMATINA

3) Chromatin Features

- Chromatin clearing
- Margination to nuclear membrane
- Glassy nuclei

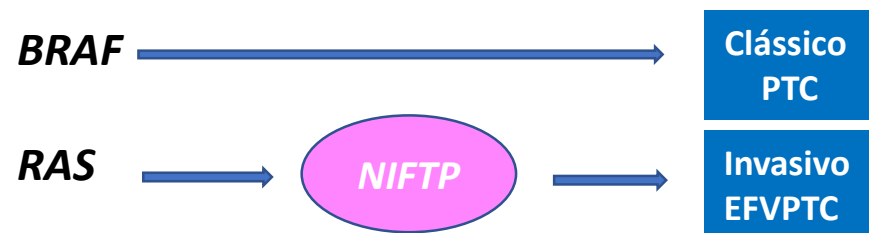
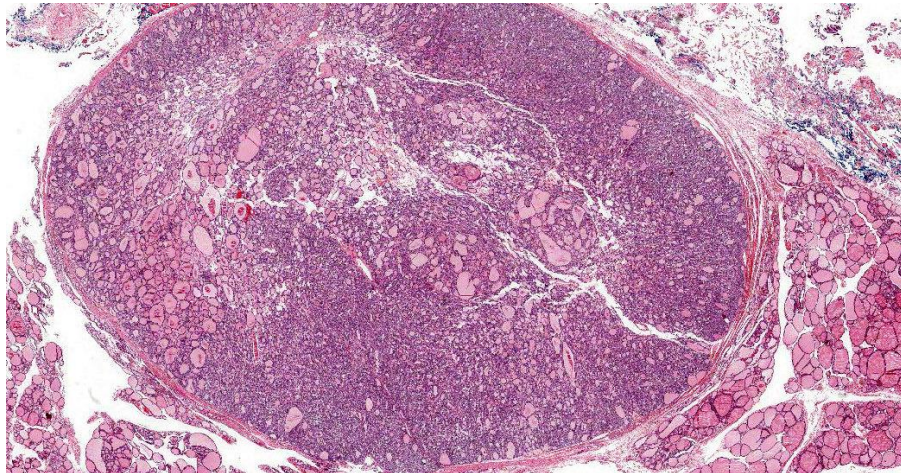


Slight changes not sufficient

Lester D. R. Thompson www.lester-thompson.com

Changing the Cancer Diagnosis: The Case of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer _ *Primum Non Nocere* and NIFTP.

Neoplasia Folicular Tiroideana não
invasiva com achados Papilífero like (NIFTP)



Manejo clínico recomendado:

**Não completar imediatamente
tireoidectomia ou RAI obrigatório**

Published Online: 8 Jul 2016

<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0205>

THYROID
Volume 26, Number 7, 2016
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0205

EDITORIALS and COMMENTARY

Changing the Cancer Diagnosis:
The Case of Follicular Variant of Papillary
Thyroid Cancer—*Primum Non Nocere* and NIFTP

Steven Hodak,¹ R. Michael Tuttle,² Guy Maytal,³ Yuri E. Nikiforov,⁴ and Gregory Randolph⁵

Perfil Molecular do NIFTP

GENE MUTATION / GENE FUSION	NIFTP
--------------------------------	-------

N = 27

RAS	8 MAIS FREQUENTE!
NRAS	(5)
HRAS	(2)
KRAS	(1)
BRAF K601E	1
Fusão <i>PPARG</i>	6
Fusão THADA	6
TOTAL MUTATION POSITIVE	21 (78%)

THADA fusion is a mechanism of IGF2BP3 activation and IGF1R signaling in thyroid cancer.

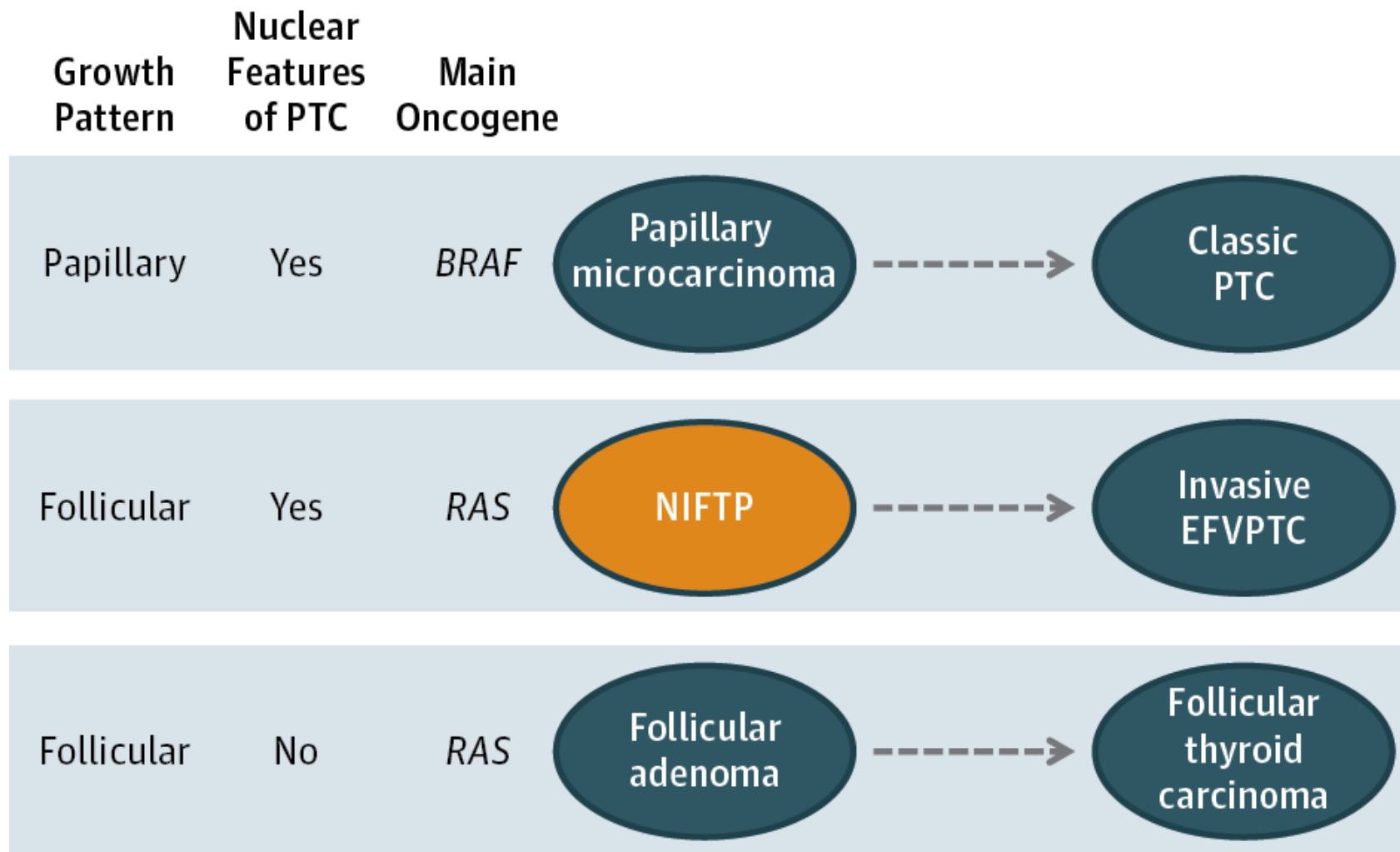
Panebianco F, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017.

IMPORTANTE:

- **Mutação BRAF V600E ausente**
- **Mutação TERT ausente**

NIFTP é benigno ou maligno ?

Carcinogênese da Tireóide



NIFTP

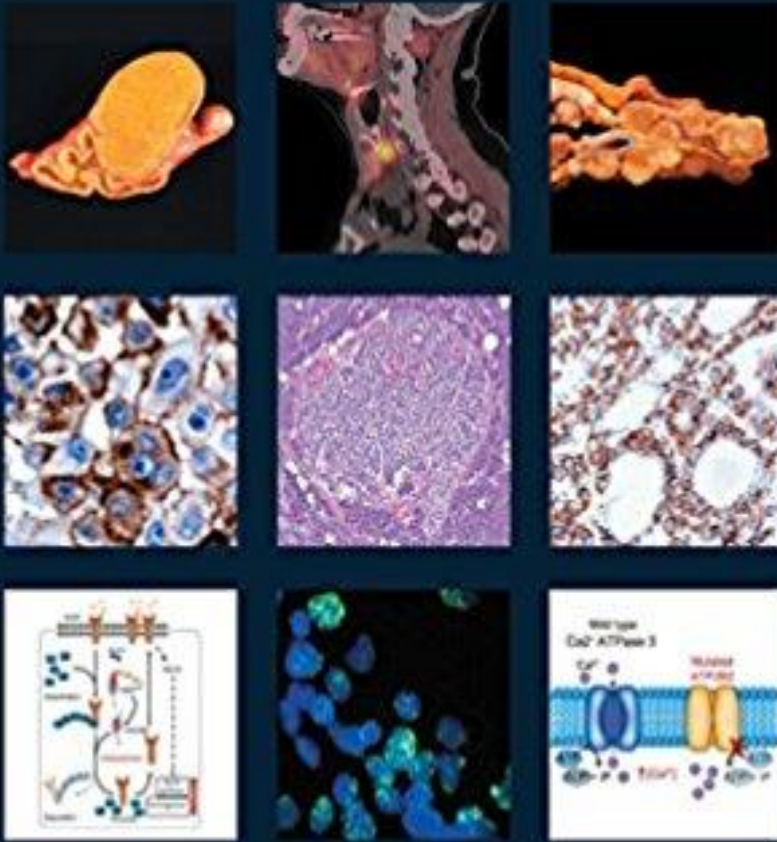
Neoplasia tireoideana folicular não invasiva com achados nucleares *Papilífero – like*

Sumário

- A terminologia NIFTP foi introduzida para evitar o *super* tratamento de tumores indolentes da tireoide
- O diagnóstico de NIFTP deve ser utilizado com cautela para preservar o fato de ser um tumor virtualmente não metastático ou recorrente (sem papila / critérios bem estabelecidos)
- A mutação mais comum no NIFTP é a RAS
- Estes tumores devem perder a mutação BRAF V600E

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

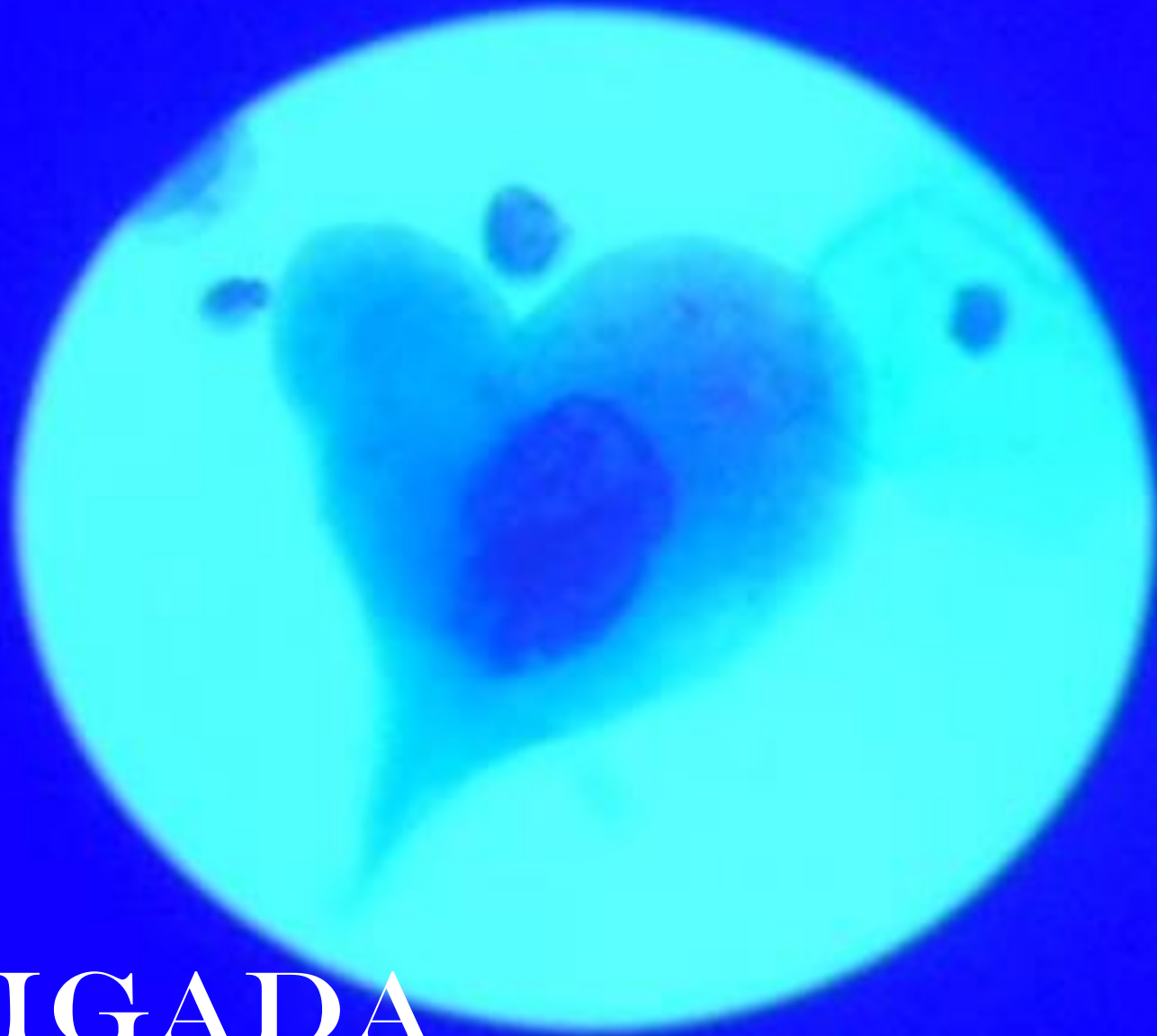
Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Günter Klöppel, Juan Rosai



2.2A – 2 Neoplasia Tireoideana Folicular Não – invasiva com achados nucleares Papilífero - like

Definição

Neoplasia Tireoideana Folicular Não – invasiva com achados nucleares *Papilífero – like* (NIFTP) é uma neoplasia não invasiva de células foliculares da tireóide com padrão de crescimento folicular e achados nucleares do carcinoma papilífero da tireóide (PTC) que têm potencial maligno extremamente baixo



OBRIQADA