



## Revisión

# Papel da arquitetura nuclear no manejo do (en el abordaje del) carcinoma de tiroide

## Role of nuclear architecture in the management of thyroid carcinoma

Rita de Cássia Ferreira

Doctora en Ciencias Médicas, Profesora Universidade Estadual de Roraima, Roraima, Brasil

Elaine Cristina Morari, Profesora, Universidade Estadual de Roraima, Roraima, Brasil

Laura Sterian Ward, Doctora, Profesora Universidade Estadual de Campinas, San Pablo, Brasil

### Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/experto.php/166283](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/166283)

Recepción: 24/5/2021 - Aprobación: 26/10/2021  
 Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 26/7/2022

Enviar correspondencia a: Rita de Cássia Ferreira, Universidade Estadual de Roraima, Roraima, Brasil  
 Email: [ritavet01@gmail.com](mailto:ritavet01@gmail.com)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/166283](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/166283)



### Abstract

One of the biggest dilemmas facing a cytopathology slide is the differential diagnosis of follicular thyroid lesions, grouped as follicular pattern lesions, which include goiter, follicular adenoma (FA) and follicular carcinoma (FC), follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC) and non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features (NIFTP). Such lesions share many characteristics, which makes the proper identification of malignant follicular lesions a challenge. The cytology obtained through fine needle aspiration puncture (FNAB) is the most effective standard method for diagnosis in thyroid nodules, but its diagnostic efficacy clearly decreases in lesions of thyroid follicular pattern. Thus, a series of auxiliary tools for diagnosis, such as morphometry and nuclear texture analysis, have been increasingly used in the pathologist's practice, as an objective and reproducible tool. These are techniques, which depend on the incorporation of software to digital image analysis and can add accuracy to classical morphological analysis and immunohistochemistry in the evaluation of follicular pattern lesions. In addition to immunocytochemistry and molecular techniques, morphometry allows the estimation of parameters identified in individual cells and represents a tool that, based on quantitative parameters, translates reliable parameters for objective classification of malignancy. The aim of this study is to review the nuclear characteristics and their role in the diagnosis of follicular thyroid lesions.

**Keywords:** cytopathology, follicular thyroid lesions, immunocytochemistry, fine needle aspiration puncture

### Resumo

Um dos maiores dilemas diante de uma lâmina de citopatologia é o diagnóstico diferencial de lesões foliculares da tiroide agrupadas como lesões de padrão folicular e que incluem; bócio, adenoma (AF) e carcinoma foliculares (CF), carcinoma papilífero variante folicular (CPVF) e a neoplasia folicular não invasiva com características nucleares papilares (NIFTP) (Uno de los mayores dilemas que presenta una muestra de citopatología es el diagnóstico diferencial de las lesiones foliculares tiroideas reunidas como lesiones de patrón folicular, que incluyen: bocio, adenoma folicular [AF], carcinoma folicular (CF), variante folicular del carcinoma papilar [VFCP] y la neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar [NIFTP, por su sigla en inglés]). Tais lesões compartilham muitas características, o que faz com que a identificação adequada de lesões foliculares malignas represente um desafio. A citologia obtida através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o método padrão mais efetivo para diagnóstico em nódulos de tiroide, mas sua eficácia diagnóstica diminui nitidamente em lesões de padrão folicular da tiroide (La citología por punción y aspiración con aguja fina [PAAF] es el método estándar más eficaz para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, pero su eficacia diagnóstica se ve notablemente reducida en las lesiones de patrón folicular de la tiroides). Assim, uma série de ferramentas auxiliares ao diagnóstico, como a morfometria e a análise de textura nuclear, têm sido utilizadas cada vez mais na prática do patologista, como ferramenta objetiva e reproduzível. São técnicas que dependem da incorporação de softwares para análise digital de imagens e podem agregar acurácia à análise morfológica clássica e à imunohistoquímica na avaliação de lesões de padrão folicular (para el análisis de imágenes digitales y puede agregar precisión al análisis morfológico clásico y la inmunohistoquímica en la evaluación de lesiones de patrón folicular). Somando-se à imunocitoquímica e às técnicas moleculares, a morfometria permite a estimativa de parâmetros identificados em células individuais e representam uma ferramenta que, a partir de parâmetros quantitativos, traduz parâmetros confiáveis para classificação objetiva de malignidade. O objetivo deste estudo é rever as características nucleares e seu papel no diagnóstico de lesões foliculares da tiroide (es revisar las características nucleares y su papel en el diagnóstico de las lesiones foliculares tiroideas).

**Palabras clave:** citopatología, lesiones foliculares tiroideas, inmunohistoquímica, punción y aspiración con aguja fina

**Palavras-chave:** citopatologia, lesões foliculares da tiroide, imunohistoquímica, punção aspirativa por agulha fina

## Introdução

Desde 2009, nosso grupo de pesquisa e outros buscam informações sobre a relevância da morfometria e da análise da textura do núcleo celular na distinção entre diferentes lesões da tireoide e na definição de sua agressividade (*nuestro grupo de investigación y otros buscan información sobre la relevancia de la morfometría del núcleo celular y el análisis de la textura para distinguir entre diferentes lesiones tiroideas y definir su agresividad*). Nesta revisão, pretendemos apresentar o papel da arquitetura celular no manejo do carcinoma diferenciado da tireoide (CDT).

## Importância da identificação adequada do carcinoma diferenciado da tireoide

O CDT é a neoplasia endócrina mais comum<sup>1-4</sup> e representa 2.1% das neoplasias diagnosticadas em todo o mundo.<sup>5-7</sup> Em 2020, o CDT foi identificado como quinta neoplasia mais comum em mulheres.<sup>8,9</sup>

O exame físico de rotina permite palpar nódulos da tireoide, com incidência que tende a aumentar ao longo da vida (con una incidencia que tiende a aumentar a lo largo de la vida). Cinquenta por cento das tireoides examinadas através do exame físico direto ou indireto possuem nódulos que, com frequência são benignos.<sup>8,9</sup> O carcinoma da tireoide tem diagnóstico menos frequente, não passando de 5% a 10% dos nódulos clinicamente detectados.<sup>8</sup> Por outro lado, a incidência do CDT vem aumentando assustadoramente em todo o mundo.<sup>3,10,11</sup> Discute-se se este aumento seria apenas por aumento do escrutínio, principalmente relacionado ao acesso cada vez maior a métodos sensíveis de diagnóstico, em particular o ultrassom cervical, ou devido a outros fatores como os desreguladores ambientais, obesidade, etc. (*Se debate si este aumento se debe únicamente a un mayor escrutinio, principalmente relacionado con el aumento del acceso a métodos de diagnóstico sensibles [en particular, la ecografía cervical] o debido a otros factores como los alteradores ambientales, la obesidad, etc.*).<sup>1,3,6,10,20</sup>

Características histopatológicas distinguem os tumores de tireoide em carcinoma papilífero da tireoide (CPT), carcinoma folicular da tireoide (CFT), carcinoma das células de Hürthle (CCH), carcinoma medular da tireoide (CMT) e carcinoma anaplásico da tireoide (CAT).<sup>3,8,12,13</sup> Acredita-se que a maioria dos CAT sejam derivados de carcinomas bem diferenciados pré-existentes e representem o estágio final de progressão tumoral, caracterizada por desdiferenciação (*Se cree que la mayoría de los CAT se derivan de carcinomas preexistentes bien diferenciados, y representan la etapa final de la progresión tumoral, caracterizada por desdiferenciación*). Embora se originem da mesma célula epitelial da tireoide, o CPT e o CAT são altamente divergentes em seu comportamento biológico, conforme refletido em sua capacidade proliferativa, padrões de metástases e incidência de mortalidade.<sup>12,13</sup>

As taxas de mortalidade associadas ao CDT são, em geral, muito baixas de forma que os consensos atuais tendem a manejá-los de forma menos agressiva (*Las tasas de mortalidad asociadas con el CDT son, en general, muy bajas por lo que el consenso actual tiende a manejarlos de forma menos intensiva*), recomendando-se mesmo observação ou apenas vigilância ativa de lesões menores e mais inocentes à citologia e ultrassom. Em contraste, o CAT é agressivo, indiferenciado e tem prognóstico reservado, não maior do que 1 ano de sobrevida após o diagnóstico, em geral.<sup>3,8,14</sup>

O CDT se origina de células foliculares da tireoide e representa o tipo mais comum de neoplasias da tireoide (80%-90%). CPT é o CDT mais comum.<sup>6,15,16</sup> Diferenças histológicas e de disseminação metastática distinguem o CPT do CFT.<sup>15</sup> A maioria dos CFT e CPT minimamente invasivos têm prognóstico relativamente bom. Entretanto, os carcinomas pouco diferenciados e indiferenciados têm diagnóstico menos frequente e comportam-se de forma mais agressiva.<sup>7,16,17</sup>

Os tumores de padrão/arquitetura folicular da tireoide apresentam um amplo espectro de lesões, com ampla variedade de características citológicas, de alterações moleculares e implicações clínicas. Tais lesões compartilham muitas características, o que faz com que o diagnóstico adequado de lesões foliculares represente um desafio (*Estas lesiones comparten muchas características, lo que hace que el diagnóstico adecuado de las lesiones foliculares sea un desafío*).<sup>18-20</sup>

Embora as diretrizes definam critérios de malignidade cada vez mais rigorosos, um número significativo de pacientes é encaminhado para punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para confirmação diagnóstica, seguida de indicação cirúrgica (*Aunque las guías definen criterios de malignidad cada vez más estrictos, un número significativo de pacientes son referidos para punción y aspiración con aguja fina [PAAF] para confirmación diagnóstica, seguida de indicación quirúrgica*).<sup>21</sup> A citologia obtida através da PAAF é o método padrão mais efetivo para diagnóstico em nódulos de tireoide,<sup>22-25</sup> mas sua eficácia diagnóstica diminui nitidamente em lesões de padrão folicular da tireoide.<sup>26</sup> Recentemente, foi proposto um novo diagnóstico histopatológico, a neoplasia folicular da tireoide não invasiva com características nucleares semelhantes a papilares (NIFTP).<sup>3,8,14,27</sup> O objetivo foi promover um manejo mais conservador desta lesão pré-neoplásica<sup>10,27-29</sup> já que estas lesões têm baixo potencial de malignidade e, portanto, não requerem tireoidectomia completa (*ya que estas lesiones tienen un bajo potencial de malignidad y, por lo tanto, no requieren tiroidectomía completa*). Essa descrição tem grande importância, pois demonstra melhora do tratamento por meio da identificação de subtipos indolentes que permitem menor agressividade terapêutica.<sup>8,10,30,31</sup>

## Alterações morfométricas e sua correlação com parâmetros imunohistoquímicos e moleculares

A busca de alterações nucleares que indiquem malignidade em lesões da tireoide demonstra padrões intermediários de alterações. Enquanto alguns núcleos são facilmente identificados como CFT ou CPT, outros exibem um espectro de alterações entre os dois.<sup>19</sup> Diante desta condição, estão sendo cada vez mais utilizados testes moleculares que podem ser empregados para fins (*Dada esta condición, cada vez se utilizan más pruebas moleculares que pueden ser utilizadas para*) diagnósticos, prognósticos e/ou preditivos e na orientação para terapias direcionadas.<sup>8,20</sup> Marcadores imunohistoquímicos e moleculares podem favorecer o diagnóstico de malignidade, mas não permitem uma conclusão diagnóstica sem a identificação das alterações nucleares características.<sup>19,20</sup> Por exemplo, lesões que são, na PAAF, suspeitas de NIFTP, tem mutações de *RAS* em 59% dos casos, e ausência de mutações *BRAF V600E* ou rearranjos *RET/PTC*, que são mais frequentemente associados ao variante folicular do carcinoma papilífero da tireoide (VFCPT) não encapsula-

**Tabela 1.** Parâmetros morfológicos e marcadores moleculares de CDT, de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

Tipo de tumor	Morfologia	Marcador molecular
<b>NIFTP</b>	Encapsulado, núcleo claro, sem papilas	RAS, BRAF K601E
<b>Carcinoma papilífero</b>		
Clássico	Papilas e núcleo claro ou em vidro fosco	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Variante folicular	Foliculos e núcleo claro ou em vidro fosco	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPARc, EIF1AX, THADA fus, 22q del
Variante alta, colunar, sólida, miniatura	Características estruturais celulares especiais	BRAF V600E, 1q amp, TERT promotor, TP53, PIK3CA, CTNNB1
<b>Carcinoma folicular</b>	Invasão vascular (MI), capsular e extratiroideana (AI)	RAS, PAX8/PPARc, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promotor, CNA
<b>Carcinoma das células de Hürtle</b>	Invasão capsular (MI) e vascular (AI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
<b>Carcinoma pobremente diferenciado</b>	Invasão, mitoses, necrose em núcleos convolutos	RAS, TERT promotor, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histonametiltransferases, SWI/SNF complexo de remodelação da cromatina

CDT, carcinoma da tireoide; amp, amplificação; CNA, alteração do número de cópias; del, deleção; fus, fusão; MI, minimamente invasivo; NIFTP, neoplasia folicular não invasiva da tireoide com características nucleares semelhantes à papilífero; SWI/SNF, switch/sacarose não fermentável; AI, amplamente invasivo.

Fonte: Modificado de Filetti et al. (2019).<sup>3</sup>

do ou PTC clássico, mas não existe um perfil molecular patognomônico de NIFTP.<sup>30,31</sup> A Tabela 1 apresenta parâmetros morfológicos e marcadores moleculares de CDT, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>3</sup>

Outras abordagens moleculares úteis para triagem de nódulos tiroideanos indeterminados inclui o uso de perfis de expressão de miRNA e os painéis de genes classificadores de expressão.<sup>30</sup> Entretanto, nenhum destes painéis tem sido capaz de acrescentar grande acurácia ao diagnóstico diferencial das mais difíceis lesões que o patologista vê, além de serem ainda muito caras para uso rotineiro em sistemas públicos de saúde (*Sin embargo, ninguno de estos paneles ha sido capaz de sumar una gran precisión al diagnóstico diferencial de las lesiones más difíciles que ve el patólogo, además de ser aún demasiado costoso para su uso rutinario en los sistemas de salud pública*).

### Parâmetros morfométricos de uso prático

Uma série de ferramentas auxiliares ao diagnóstico, como a morfometria nuclear, têm sido utilizadas cada vez mais na prática do patologista, como ferramenta objetiva e reproduzível (*Una serie de herramientas auxiliares de diagnóstico, como la morfometria nuclear, se han utilizado cada vez más en la práctica del patólogo, como una herramienta objetiva y reproducible*).<sup>20,24,32,33</sup> Sabemos que alterações genéticas estão associadas à reorganização da cromatina, o que implica em mudanças na arquitetura nuclear (*Sabemos que las alteraciones genéticas están asociadas con la reorganización de la cromatina, lo que implica modificaciones en la arquitectura nuclear*).<sup>34,35</sup> A relação entre características clínico-patológicas e a organização nuclear do DNA, obtida por análise de imagem, pode auxiliar no diagnóstico e manejo do CDT e são de fácil acesso na prática diária.<sup>4</sup>

Mudanças nos padrões da cromatina representam um elemento importante para o diagnóstico de CDT, especialmente a partir da citopatologia.<sup>36</sup> Mudanças na arquitetura nuclear estão diretamente relacionadas ao tumor e à progressão tumoral, uma vez que o crescimento tumoral induz importantes modificações no DNA, com variações da distribuição de heterocromatina.<sup>34-36</sup> Vários relatos consideram a alteração da textura da cromatina como um reflexo das mudanças do metabolismo celular (*Varios reportes consideran el cambio en la textura de la*

*cromatina como un reflejo de cambios en el metabolismo celular*)<sup>33,36,37</sup> e, desta forma, esta característica pode auxiliar na distinção entre lesões da tireoide,<sup>35,36</sup> através da detecção de mudanças nucleares muito sutis.<sup>33,37</sup>

A morfometria e a análise de textura nuclear se apresentam como métodos diagnósticos adicionais, que trazem outro olhar sobre o comportamento nuclear e podem diminuir a ampla variação inter e intra observador no exame anatomopatológico, otimizando a decisão terapêutica e, representando, portanto, um método bastante promissor (*que aportan otra mirada al comportamiento nuclear y pueden reducir la amplia variación interobservador e intraobservador en el examen anatomopatológico, optimizando la decisión terapéutica y, por tanto, representando un método muy prometedor*).<sup>20,24,33,38</sup>

A morfometria nuclear computadorizada é uma ferramenta objetiva e reproduzível, de baixo custo, para avaliar características cito e histopatológicas de lesões da tireoide,<sup>20,38,39</sup> além de acrescentar acurácia ao diagnóstico diferencial das lesões de padrão folicular (*además de añadir precisión al diagnóstico diferencial de las lesiones del patrón folicular*).<sup>20,38</sup> A técnica permite a estimativa de parâmetros identificados em células individuais e representa uma ferramenta potencial, que traduz parâmetros confiáveis para classificação objetiva de malignidade, com parâmetros quantitativos<sup>24,35,38</sup> e, portanto, de manejo do CDT, sendo efetivo na distinção entre adenoma folicular (AF) e CDT.<sup>20,40</sup>

A morfometria nuclear pode ser ainda mais útil em células obtidas por PAAF, cujo núcleo é mais facilmente isolado do que em lâminas histopatológicas, pois as células estão mais esparsas no esfregaço (*cuyo núcleo se aísla más fácilmente que en los portaobjetos histopatológicos, ya que las células son más escasas en el frotis*).<sup>20,40,42</sup> A análise morfométrica, que depende de simples incorporação de um software à análise digital de imagem, pode acrescentar acurácia à análise morfológica clássica e à imunistoquímica na avaliação de lesões de padrão folicular.<sup>20</sup>

Estudo que incluiu os marcadores imunistoquímicos CD56, P63 e CK19, além da identificação da área e perímetro nucleares, obtidos através da análise de morfometria nuclear, permitiu distinguir, através dos marcadores imunistoquímicos, os casos de CDT e de malignidade incerta das lesões benignas, mas não os distinguiu

das lesões malignas (*y de malignidad incierta de lesiones benignas, pero no las distinguió de lesiones malignas*). A área e o perímetro nuclear médios foram maiores nos casos de CDT e de malignidade incerta, quando comparados com núcleos de lesões benignas da tiroide, mas não apontou diferenças significantes quando comparados com as lesões malignas, o que permitiu concluir que CDT e lesões de malignidade incerta diferem das lesões benignas, mas compartilham, até certo ponto, de características de lesões malignas da tiroide (*y las lesiones de malignidad incierta difieren de las lesiones benignas, pero comparten, hasta cierto punto, las características de las lesiones tiroideas malignas*).<sup>39</sup>

Por outro lado, dados de morfometria nuclear, bem como análise de textura nuclear sugerem que núcleos de CFT são menores, monomórficos e com textura da cromatina mais fina que os de bócio colóide. Enquanto que, núcleos de CPT são maiores e com padrão mais heterogêneo de distribuição da cromatina, o que identifica a técnica como uma ferramenta útil no diagnóstico e conduta terapêutica de tais lesões.<sup>38</sup> Ainda, estudo que empregou a morfometria nuclear e características texturais da cromatina, distinguiu, através da análise de textura (*Aun así, un estudio que utilizó morfometría nuclear y características texturales de la cromatina, distinguió, a través del análisis de textura*), NIFTP e variante folicular não infiltrativa do carcinoma papilífero (VFICPT), mas não foram encontradas diferenças com relação ao variante folicular com invasão capsular do carcinoma papilífero (VFICPT).<sup>41</sup>

A relação entre características morfométricas nucleares e a identificação de mutação em *BRAF*, em 48 casos de CPT com diagnóstico indeterminado mediante PAAF, mostrou que 14.5% dos casos apresentaram mutação para *BRAF V600E* e todos estes demonstraram características morfométricas, associadas a área e perímetro nucleares, significativamente maiores, o que sugere as variáveis morfométricas com valor preditivo para CPT com positividade para mutação em *BRAF*.<sup>9</sup>

Para Razavi et al. (2020),<sup>24</sup> o uso da morfometria nuclear, em casos de citologia indeterminada, não sugeriu diferença significativa entre nódulos benignos e malignos da tiroide, quando observados parâmetros como raio, diâmetro, área e perímetro nucleares (*no sugirió una diferencia significativa entre nódulos tiroideos benignos y malignos, cuando se observaron parámetros como radio, diámetro, área y perímetro nuclear*). O mesmo estudo também observou que a presença de tireoidite adjacente ou o tamanho do nódulo ( $\geq 2$  cm) não interferiu nos resultados. Estes resultados discordam de outros estudos que se utilizaram dos mesmos parâmetros. Os autores concordam que a amostra analisada foi pequena ( $n = 45$ ), os casos de malignidade se apresentavam em estágio inicial de perda de diferenciação, com somente um caso de metástase linfonodal e, as lâminas obtidas por citopatologia tiveram suas imagens capturadas em aumento de 20x, o que impôs grande limitação à resolução da imagem capturada para a análise morfométrica (*los casos de malignidad se encontraban en una etapa temprana de pérdida de diferenciación, con solo un caso de metástasis en ganglios linfáticos, y las láminas obtenidas por citopatología tenían sus imágenes capturadas a 20x, lo que imponía una gran limitación en la resolución de la imagen para análisis morfométrico*).

Em contraste, o estudo de parâmetros morfométricos e de textura nucleares que incluiu 19 lesões benignas e 18

malignas, obtidas por PAAF, com observação de diferentes parâmetros relacionados ao tamanho nuclear, forma, textura e densidade, permitiu identificar cinco, entre seis parâmetros de tamanho, bem como todos os parâmetros de textura e densidade altamente significativos na distinção entre as lesões benignas e malignas, com menores valores em lesões benignas (*permitió la identificación de cinco de seis parámetros de tamaño, así como todos los parámetros de textura y densidad altamente significativos para distinguir entre lesiones benignas y malignas, con valores más bajos en lesiones benignas*). Os autores consideraram fatores relacionados à preparação e coloração das lâminas, bem como a padronização da técnica de captura de imagens participam do processo de aplicação da morfometria nuclear à citopatologia.<sup>43</sup> A eficiência da técnica depende da precisão da segmentação da imagem e, portanto, do processamento do material utilizado, que deverá permitir a identificação de matrizes de pixels sem irregularidades nucleares internas, impedindo a apresentação de vieses para a obtenção de dados de morfometria e análise de textura da cromatina nuclear.<sup>32,33,37</sup>

Para Nikonenko e Bozhok (2015),<sup>37</sup> a precisão da segmentação da imagem empregada para análise morfométrica, favorece a aplicação de algoritmo que analisa a simetria ou a assimetria da área nuclear. Os autores apresentaram a simetria como ferramenta acessória e sugeriram que a forma simétrica do núcleo pode ser um indicador potencial de integridade de estruturas, como no caso das células de bócio adenomatoso. Da mesma forma, o prejuízo da integridade se relaciona com a perda da simetria, característica de núcleos celulares de (*Asimismo, la pérdida de integridad está relacionada con la pérdida de simetría, característica de los núcleos celulares de carcinoma papilífero (CP)*).

De 109 casos de AF, CF e VFCP, todos os parâmetros nucleares primários estudados diferiram significativamente entre as lesões, com alguns que já se mostraram promissores na distinção de lesões de tiroide (*todos los parámetros nucleares primarios estudiados diferían significativamente entre las lesiones, y algunos ya se mostraban prometedores para distinguir las lesiones tiroideas*). Quando apenas AF e CF ou AF e VFCP foram analisados, a classificação global permitiu identificar corretamente 100% das lesões. A avaliação das três lesões permitiu distinguir 90% dos casos com alta sensibilidade (entre 89.4% e 95%), alta especificidade (entre 92.1% e 100%) e acurácia entre 0.93 e 0.95.<sup>33</sup> Apesar de autores indicarem a influência do tamanho do tumor nas características nucleares<sup>24</sup> e, embora os CF apresentassem núcleos com diâmetros maiores, a dimensão do tumor não influenciou as variáveis morfométricas estudadas (*y, aunque los CF tenían núcleos de mayor diámetro, el tamaño del tumor no influyó en las variables morfométricas estudiadas*). O desenvolvimento de um sistema automatizado para seleção de lâminas, captura e análise de imagens, principalmente em amostras citológicas de diagnóstico indeterminado, com inclusão de outros subtipos de tumor, como o NIFTP, avaliação de características clínicas, laboratoriais e prognósticas, terá grande valor na distinção entre lesões da tiroide.<sup>24,33</sup>

Apesar da sugestão da inclusão de características clínicas como auxiliares na distinção entre lesões da tiroide, para Priya e Sundaram (2011)<sup>25</sup> estas não demonstraram grande valor. Entretanto, o diâmetro, a área, o perímetro e o fator de forma nucleares médios, de amostras obtidas por PAAF, foram analisados. Os resultados demonstraram



que o diâmetro e o perímetro nucleares foram maiores em carcinoma anaplásico (CA) do que em CF e CP. Os mesmos autores relataram que maiores diâmetros nucleares estão associados a pior prognóstico em casos de câncer colorretal e carcinoma de nasofaringe, relacionando, portanto, o diâmetro nuclear à sobrevida do paciente (*Los mismos autores informaron que los diámetros nucleares más grandes se asocian con peor pronóstico en los casos de cáncer colorrectal y carcinoma nasofaríngeo, relacionando así el diámetro nuclear con la supervivencia del paciente*).

A análise de 68 lesões da tireoide (10 de bócio nodulares, 14 AF, 10 CF, 20CP, 10 CA e 4 casos de carcinomas mal diferenciados), divididas de acordo com o diagnóstico histopatológico, mostraram que a área nuclear foi significativamente maior em lesões malignas, com valores maiores para CA. O mesmo parâmetro distinguiu bócio nodular do CF e CA, mas não distinguiu bócio nodular e AF, CP ou carcinomas pouco diferenciados. Também, a área nuclear distinguiu entre AF e CF e entre AF e CA. Entre as lesões malignas, a área nuclear distinguiu o CP de CA e de CF, da mesma forma, distinguiu os carcinomas pouco diferenciados das demais lesões malignas.<sup>26</sup>

De acordo com Gilshtein et al. (2017),<sup>44</sup> a análise morfométrica e de textura nucleares de 40 amostras citopatológicas (7 de CF, 13 de AF e 20 de bócio adenomatoso), através dos parâmetros de tamanho nuclear, forma e textura, foi capaz de prever quantitativamente o AF entre os casos malignos, com precisão de 95%. Os autores consideraram que, apesar do baixo número amostral, a análise computadorizada parecer mais precisa na definição de casos indeterminados de lesões da tireoide, em comparação com a análise citopatológica convencional, que se baseia exclusivamente em características visuais (*a pesar del pequeño tamaño de la muestra, el análisis computadorizado parece ser más preciso para definir casos indeterminados de lesiones tiroideas, en comparación con el análisis citopatológico convencional, que se basa exclusivamente en características visuales*).

Priya e Sundaram (2011)<sup>25</sup> também consideraram que a literatura já demonstrou distinção entre CF, AF e bócio, a partir de técnicas de morfometria nuclear.

A expressão da agregação da cromatina pode ser quantificada pela proeminência dos clusters, refletindo características nucleares de CP. Desta forma, núcleos com maior proeminência de clusters exibem aglomerados de cromatina mais definidos e podem indicar característica de maior agressividade.<sup>4,46</sup> Autores sugeriram que a avaliação da proeminência dos clusters pudesse ser incorporada à avaliação de rotina de nódulos da tireoide, com o propósito de identificação de pacientes com CP com pior prognóstico, permitindo o estabelecimento de regime terapêutico mais agressivo (*la evaluación de la prominencia de los clústers podría incorporarse a la valoración rutinaria de los nódulos tiroideos, con el fin de identificar a los pacientes con CP de peor pronóstico, permitiendo establecer un régimen terapéutico más agresivo*).<sup>46</sup>

Nosso grupo de estudo já apresentou dados que demonstraram que o gênero e a presença de tireoidite linfocitária crônica (CLT, por su sigla en inglés) associada ao CP podem ter correlação com padrões de textura nucleares.<sup>36</sup> Parâmetros como energia, momento diagonal e proeminência dos clusters em CP, foram relacionados ao gênero. Mulheres apresentaram cromatina com aspecto mais denso e homogêneo que podem ser justificadas por características metabólicas (*Parámetros como*

*la energía, el momento diagonal y la prominencia de los clústers en el CP se relacionaron con el sexo. Las mujeres presentaron cromatina con un aspecto más denso y homogéneo, lo que puede explicarse por características metabólicas*). Ainda, pacientes com CLT associado ao CP apresentaram maiores valores de clusters, sugerindo que o microambiente com diferentes citocinas possa induzir alterações nucleares, refletindo no padrão de textura da cromatina nuclear.<sup>36</sup>

Outro estudo, abordou as características nucleares semelhantes mantidas entre a tireoidite de Hashimoto (HT) e CP. Para reduzir a experiência subjetiva de um observador em amostras de CP associada à HT versus HT sozinho, foram utilizados parâmetros fractais, bem como parâmetros de textura através da co-ocorrência de graus de cinza em imagens preparadas para a morfometria nuclear (*Para reducir la experiencia subjetiva de un observador en muestras de CP asociadas con HT frente a HT sola, utilizamos parámetros fractales y de textura a través de la aparición de grados de gris en imágenes preparadas para morfometría nuclear*). Com uma amostra expressiva, os resultados demonstraram que CP associados a HT apresentaram dimensão fractal da cromatina nuclear significativamente menor quando comparados com amostras de HT. Além disso, houve diferença significativa na comparação entre os parâmetros de textura, como contraste, segundo momento angular, entropia e homogeneidade de núcleos de células foliculares. Os autores sugeriram que a quantificação de diferenças entre os parâmetros estudados pode excluir a experiência subjetiva do patologista e apontar os descritores fractais e de textura nuclear como técnicas de análise que, integradas a outros métodos, refinem o diagnóstico de lesões em tireoide (*la cuantificación de las diferencias entre los parámetros estudiados puede excluir la experiencia subjetiva del patólogo y señalar los descriptores de textura fractal y nuclear como técnicas de análisis que, integradas con otros métodos, perfilan el diagnóstico de las lesiones tiroideas*).<sup>45</sup>

Estadio, idade e metástases distantes, bem como a proeminência dos clusters, entre os parâmetros de análise de textura nuclear, foram identificados como fatores prognósticos independentes para sobrevida de pacientes com (*El estadio de la enfermedad, la edad y las metástasis a distancia, así como la prominencia de los clústers, entre los parámetros del análisis de la textura nuclear, se identificaron como factores pronósticos independientes para la supervivencia de los pacientes con*) CP. Ao comparar nódulos malignos e benignos, nosso grupo de estudo já observou que os casos de CP apresentaram maior área e perímetro nucleares, dimensões fractais de Minkowski Bouligand, densidade óptica e maior corda em relação às demais lesões. Tais dados, em conjunto com dados clínicos e de histopatologia, forneceram informações prognósticas relevantes para casos (*mayor área nuclear y perímetro, dimensiones fractales de Minkowski Bouligand, densidad óptica y mayor cuerda en relación con las demás lesiones. Estos datos, junto con los datos clínicos y de histopatología, proporcionaron información pronóstica relevante para los casos*) de CP.<sup>4</sup>

O diagnóstico diferencial entre lesões foliculares da tireoide é baseado em critérios que não abrangem, em todos os casos, detalhes da estrutura nuclear (*El diagnóstico diferencial entre lesiones tiroideas foliculares se basa en criterios que no contemplan, en todos los casos, detalles de la estructura nuclear*). A morfometria e a análise de textura nucleares apresentam descrições sutis referents à

estrutura e organização da cromatina, normalmente não visíveis para o olho humano.

## Conclusão

A análise de imagem do núcleo celular representa um campo promissor na distinção de lesões da tireoide e pode ser extremamente útil na caracterização de nódulos tireoidianos com comportamento agressivo. O potencial da morfometria nuclear está em distinguir entre lesões benignas, limítrofes e malignas, para classificação objetiva de tumores invasivos, prognóstico e resposta terapêutica, após obtenção de amostras por PAAF. Trata-se de um método mais preciso na definição de casos indeterminados, em comparação com a análise citopatológica convencional, que se baseia exclusivamente em características visuais, devendo ser empregado como método que reforce a precisão diagnóstica (*Es un método con mayor*

*precisión para definir casos indeterminados, en comparación con el análisis citopatológico convencional, que se basa exclusivamente en características visuales, y debe utilizarse como un método que optimiza la precisión diagnóstica*).

A atenção na preparação do material, obtido preferencialmente da citopatologia e, o uso adequado da microscopia na captura de imagens de alta resolução, garantem a aplicação efetiva da morfometria e análise de textura nuclear na distinção entre lesões foliculares da tireoide (*La atención a la preparación del material, preferentemente obtenido de citopatología, y el uso adecuado de la microscopia para la captura de imágenes de alta resolución, garantizan la aplicación eficaz de la morfometría y el análisis de textura nuclear en la distinción de lesiones tiroideas foliculares*).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Póvoa AA, Teixeira E, Bella-Cueto MR, Melo M, Oliveira MJ, Sobrinho-Simões M, et al. Clinicopathological features as prognostic predictors of poor outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 12(11):3186, 2020.
- Shih SR, Chang YC, Li HY, Liao JY, Lee CY, Chen CM, Chang TC. Preoperative prediction of papillary thyroid carcinoma prognosis with the assistance of computerized morphometry of cytology samples obtained by fine-needle aspiration: preliminary report. *Head Neck* 35(1):28-34, 2013.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al.; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guidelines on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30(12):1856-1883, 2019.
- Ferreira RC, Cunha LL, Matos PS, Adam RL, Soares F, Vassallo J, Ward LS. Chromatin changes in papillary thyroid carcinomas may predict patient outcome. *Cell Oncol (Dordr)* 36(3):259-264, 2013.
- Lim JXY, Nga ME, Chan DKH, Tan WB, Parameswaran R, Ngiam KY. Subclassification of Bethesda atypical and follicular neoplasm categories according to nuclear and architectural atypia improves discrimination of thyroid malignancy risk. *Thyroid* 28(4):511-521, 2018.
- Al-Qurayshi Z, Hauch A, Srivastav S, Aslam R, Friedlander P, Kandil E. A national perspective of the risk, presentation, and outcomes of pediatric thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 142(5):472-478, 2016.
- Aarestrup J, Kitahara CM, Baker JL. Birthweight and risk of thyroid cancer and its histological types: A large cohort study. *Cancer Epidemiol* 62:101564, 2019.
- JNCCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network. *Thyroid Carcinoma, Version 2.2018 CE NCCN Guidelines Insights*. 16(12), 2018.
- Mungan S, Ersoz S, Saygin I, Sagnak Z, Cobanoglu U. Nuclear morphometric findings in undetermined cytology: A possible clue for prediction of BRAF mutation in papillary thyroid carcinomas. *Endocr Res* 42(2):138-144, 2017.
- Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):468-470, 2020.
- Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 48(1):23-35, 2019.
- Selemetjev SA, Savin SB, Paunovic IR, Tatic SB, Cvejic D. Changes in the expression pattern of apoptotic molecules (galectin-3, Bcl-2, Bax, survivin) during progression of thyroid malignancy and their clinical significance. *Wien Klin Wochenschr* 127(9-10):337-344, 2015.
- Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J, Alexiev BA. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol* 82:140-148, 2018.
- Cameselle-Teijeiro JM, Bella Cueto MR, Eloy C, Abdulkader I, Amendeira I, Matias-Guiu X, Sobrinho-Simões M. Tumores de la glándula tiroidea. Propuesta para el manejo y estudio de las muestras de pacientes con neoplasias tiroideas. *Rev Esp Patol* 53(1):27-36, 2020.
- Rangel-Pozzo A, Sisdelli L, Cordioli MIV, Vaisman F, Caria P, Mai S, Cerutti JM. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers (Basel)* 12(11):3146, 2020.
- Basolo F, Macerola E, Ugolini C, Poller DN, Baloch Z. The molecular landscape of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a literature review. *Adv Anat Pathol* 24(5):252-258, 2017.

17. Eisa N, Khan A, Akhter M, Fensterwald M, Saleem S, Fananapazir G, Campbell MJ. Both ultrasound features and nuclear atypia are associated with malignancy in thyroid nodules with atypia of undetermined significance. *Ann Surg Oncol* 25(13):3913-3918, 2018.
18. Turk AT, Wenig BM. Thyroid tumors with follicular architecture. *Ann Diagn Pathol* 38:51- 58, 2019.
19. Castro IV de. Tireoide: a patologia dos núcleos [edi]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(7):793-794, 2009.
20. Ferreira RC, Ward LS, Adam RL, Leite NJ, Metzke K, Matos PS. Contribuição da análise de textura do núcleo celular para o diagnóstico diferencial de lesões foliculares da tireoide: comparação com marcadores imunistoquímicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53(7):804-810, 2009.
21. Peres KC, Teodoro L, Pereira Amaral LH, Souza Teixeira E, Siqueira Barreto I, Lopes de Freitas LL, et al. Clinical utility of TGFB1 and its receptors (TGFB1 and TGFB2) in thyroid nodules: evaluation based on single nucleotide polymorphisms and mRNA analysis. *Arch Endocrinol Metab* 65(2):172-184, 2021.
21. Nandedkar SS, Dixit M, Malukani K, Varma AV, Gambhir S. Evaluation of thyroid lesions by fine- needle aspiration cytology according to Bethesda system and its histopathological correlation. *Int J Appl Basic Med Res* 8(2):76-82, 2018.
23. Sinna EA, Ezzat N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions. *J Egypt Natl Canc Inst* 24(2):63-70, 2012.
24. Razavi MA, Wong J, Akkera M, Shalaby M, Shalaby H, Sholl A, et al. Nuclear morphometry in indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg* 9(2):238-244, 2020.
25. Priya SS, Sundaram S. Morphology to morphometry in cytological evaluation of thyroid lesions. *J Cytol* 28(3):98-102, 2011.
26. Mahfouz SM, El-Sharkawy SL, Sharaf WM, El-din Hussein H, El-Nemr RS. Image cytometry of fine needle aspiration of thyroid epithelial lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 20(1):25-30, 2012.
27. Yan L, Sethi S, Park JW. Cytologic and clinical features of NIFTP: Can we diagnose based on preoperative fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 47(12):1259-1266, 2019.
28. Hung YP, Barletta JA. A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology* 72(1):53-69, 2018.
29. Díaz del Arco C, Fernández Aceñero MJ. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: Can cytology face the challenge of diagnosis in the light of the new classification? *Acta Cytol* 62(4):265-272, 2018.
30. Maletta F, Falco EC, Gambella A, Metovic J, Papotti M. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: from echography to genetic profile. *Tohoku J Exp Med* 252(3):209-218, 2020.
31. Chu YH, Sadow PM. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Diagnostic updates and molecular advances. *Semin Diagn Pathol* 37(5):213-218, 2020.
32. Celik ZE, Altınay S, Kilinc F, Arslan N, Yılmaz BS, Karabagli P, Ugurluoglu C. Using computerized cytomorphometry to distinguish between benign and malignant cases in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 44(11):902-911, 2016.
33. Valentim FO, Coelho BP, Miot HA, Hayashi CY, Jaune DTA, Oliveira CC, et al. Follicular thyroid lesions: is there a discriminatory potential in the computerized nuclear analysis? *Endocr Connect* 7(8):907-913, 2018.
34. Yashaswini R, Suresh TN, Sagayaraj A. Cytological evaluation of thyroid lesions by nuclear morphology and nuclear morphometry. *J Cytol* 34(4):197-202, 2017.
35. Huang H, Tosun AB, Guo J, Chen C, Wang W, Ozolek JA, Rohde GK. Cancer diagnosis by nuclear morphometry using spatial information. *Pattern Recognit Lett* 42:115-121, 2014.
36. Cunha LL, Ferreira RC, de Matos PS, da Assumpção LV, Ward LS. Both gender and concurrent chronic lymphocytic thyroiditis may influence the nuclear texture of papillary thyroid carcinomas cells. *Endocr Res* 39(3):126-129, 2014.
37. Nikonenko AG, Bozhok YM. Simple computational technique to quantify nuclear shape asymmetry. *Cytometry A* 87(4):309-314, 2015.
38. Deka L, Gupta S, Gupta R, Gupta K, Kaur CJ, Singh SS. Nuclear morphometry and texture analysis on cytological smears of thyroid neoplasms: a study of 50 cases. *Malays J Pathol* 39(1):33-37, 2017.
39. Mohamed DA, Shamlola MM. Immunohistochemical and morphometrical evaluation of well-differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential. *Indian J Pathol Microbiol* 62(1):17-23, 2019.
40. Chen CC, Hang JF, Liu CY, Wang YH, Lai CR. Thyroid fine-needle aspiration cytology in Taiwan: a nationwide survey and literature update. *J Pathol Transl Med* 54(5):361-366, 2020.
41. Coelho BP, Valentim FO, Miot HA, Jaune DTA, Hayashi CY, Oliveira CC, et al. Follicular lesions with papillary nuclear characteristics: differences in chromatin detected by computerized image analysis. *Arch Endocrinol Metab* 28:S2359-39972020005006205, 2020.
42. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. *Dtsch Arztebl Int* 113(20):353-359, 2016.
43. Khatri P, Choudhury M, Jain M, Thomas S. Role of morphometry in the cytological differentiation of benign and malignant thyroid lesions. *J Cytol* 34(1):1-4, 2017.
44. Gilshtein H, Mekel M, Malkin L, Ben-Izhak O, Sabo E. Computerized cytometry and wavelet analysis of follicular lesions for detecting malignancy: A pilot study in thyroid cytology. *Surgery* 161(1):212-219, 2017.
45. Dinčić M, Todorović J, Nečović Ostojić J, Kovačević S, Dunčerović D, Lopičić S, et al. The fractal and GLCM textural parameters of chromatin may be potential biomarkers of papillary thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis specimens. *Microsc Microanal* 26(4):717-730, 2020.
46. Metzke K, Adam RL, Ferreira RC. Robust variables in texture analysis. *Pathology* 42:609-610, 2010.

**Información relevante****Papel da arquitetura nuclear no manejo do (en el abordaje del) carcinoma de tiroide****Respecto a la autora**

**Rita de Cássia Ferreira.** Graduada em Medicina Veterinária (1993) Fundação Pinhalense de Ensino; Maestría en Biología Funcional y Molecular con especialización en Fisiología (2001) Instituto de Biología, Universidade Estadual de Campinas; Doctorado en Ciencias Médicas en el área de Ciencias Biomédicas (2007) y Posdoctorado en Ciencias Médicas (2011), Faculdade de Ciências Médicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil. Actualmente, es profesora de Fisiología del Curso de Enfermería, en la Universidade Estadual de Roraima, Roraima, Brasil.

**Respecto al artículo**

O objetivo deste estudo é rever as características nucleares e seu papel no diagnóstico de lesões foliculares da tiroide (*es revisar las características nucleares y su papel en el diagnóstico de lesiones foliculares tiroideas*).

**La autora pregunta**

Uno de los mayores dilemas frente a la muestra de citopatología es el diagnóstico diferencial de las lesiones tiroideas foliculares. Estas lesiones comparten muchas características, lo que hace que la identificación adecuada de las lesiones foliculares malignas sea un desafío.

Indique el enunciado correcto en relación con la citopatología de las lesiones de tiroides:

- A** La citología obtenida mediante punción y aspiración con aguja fina es el método estándar más efectivo para el diagnóstico en nódulos tiroideos.
- B** La morfometría y el análisis de textura nuclear se han utilizado cada vez más.
- C** La citología obtenida mediante punción y aspiración con aguja fina tiene una eficacia diagnóstica claramente disminuida en lesiones del patrón folicular tiroideo.
- D** Todos son correctos.
- E** Ninguno de los enunciados es correcto.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/166283](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/166283)

**Palabras clave**

citopatología, lesiones foliculares tiroideas, inmunohistoquímica, punción y aspiración con aguja fina  
citopatología, lesões foliculares da tiroide, imunohistoquímica, punção aspirativa por agulha fina

**Keywords**

*cytopathology, follicular thyroid lesions, immunocytochemistry, fine needle aspiration puncture*

**Lista de abreviaturas y siglas**

CDT, carcinoma diferenciado da tiroide; CPT, carcinoma papilífero da tiroide; CFT, carcinoma folicular da tiroide; CCH, carcinoma das células de Hürthle; CMT, carcinoma medular da tiroide; CAT, carcinoma anaplásico da tiroide; PAAF, punção aspirativa por agulha fina; NIFTP, neoplasia folicular da tiroide não invasiva com características nucleares semelhantes a papilares; VFCPT, variante folicular do carcinoma papilífero da tiroide; OMS, Organização Mundial da Saúde; AF, adenoma folicular; VFICPT, variante folicular não infiltrativa do carcinoma papilífero; VFICCP, variante folicular com invasão capsular do carcinoma papilífero; CP, carcinoma papilífero; CA, carcinoma anaplásico; CLT, tireoidite linfocitária crônica; HT, tireoidite de Hashimoto.

**Cómo citar**

de Cássia Ferreira R, Morari EC, Sterian Ward L. Papel da arquitetura nuclear no manejo do (en el abordaje del) carcinoma de tiroide. *Salud i Ciencia* 25(1):16-23, Dic-Mar 2022.

**How to cite**

de Cássia Ferreira R, Morari EC, Sterian Ward L. Role of nuclear architecture in the management of thyroid carcinoma. *Salud i Ciencia* 25(1):16-23, Dic-Mar 2022.

**Orientación**

Clínica, Diagnóstico

**Conexiones temáticas**