



**UNAM**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA - DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

# **ELASTOGRAFÍA EN NÓDULOS TIROIDEOS QUE PRESENTAN TRASFONDO INFLAMATORIO Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD O BENIGNIDAD**

**Tesis:**

**Que para obtener el título de  
Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica**

**Presenta:**

**Dr. Eduardo Fuentes Borunda <sup>1</sup>**

**Director de Tesis:**

**Horacio Lozano Zalce <sup>2</sup>**

**Colaboradores:**

**Alejandro Zatarain Gulmar <sup>3</sup>**

**Luz María Velasco Silveyra <sup>4</sup>**

**Ciudad Universitaria, Cd. De México, Agosto 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Hoja de presentación:

1. Médico residente de 4º año de la especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital Ángeles Lomas. [fuentes.eduardo28@gmail.com](mailto:fuentes.eduardo28@gmail.com)
2. Jefe del Servicio de Radiología del Hospital Ángeles Lomas. [hlozanozalce@gmail.com](mailto:hlozanozalce@gmail.com)
3. Médico Radiólogo realizando el curso de alta especialidad en medicina de Imagen Mamaria en el Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. [zatarain182@hotmail.com](mailto:zatarain182@hotmail.com)
4. Médico Cirujano cursando Maestría en Ciencias de la Salud en el Instituto Politécnico Nacional. [luz.velasco28@gmail.com](mailto:luz.velasco28@gmail.com)

## Contenido

1.	Resumen.....	6
2.	Marco teórico .....	8
2.1	Introducción.....	8
3.	Planteamiento del problema.....	20
3.1	Pregunta de investigación.....	20
4.	Objetivos .....	21
4.1	Objetivos específicos.....	21
5.	Hipótesis .....	21
6.	Material y métodos.....	22
6.1	Diseño del estudio .....	22
6.2	Población del estudio.....	22
6.3	Criterios de inclusión .....	22
6.4	Criterios de exclusión .....	22
6.5	Criterios de eliminación .....	22
6.6	Tamaño de la muestra.....	23
6.7	Operacionalización de variables .....	23
6.8	Procedimientos.....	23
6.8.1	Ultrasonido Tiroideo .....	23
6.8.2	Biopsia por aspiración con aguja fina .....	24
6.9	Análisis estadístico .....	25
6.10	Recursos humanos, materiales y financieros.....	25
6.10.1	Recursos humanos .....	25
6.10.2	Materiales .....	25
6.11	Cronograma.....	26
7.	Aspectos éticos.....	27
7.1	Participación informada y consentimiento informado .....	27
7.2	Confidencialidad .....	27
8.	Resultados .....	28
8.1	Malignidad.....	28
8.2	Edad.....	29

8.3	Sexo .....	29
8.4	Elasticidad .....	30
8.5	Inflamación .....	32
9.	Discusión .....	33
10.	Conclusión .....	34
11.	Bibliografía .....	35

## Figuras y Tablas

### Figuras

Figura 1. TI-RADS ACR.....	11
Figura 2. Representación esquematizada de los 2 tipos de elastografía.....	13
Figura 3. Elastografía por tensión, donde se observa un nódulo tiroideo del lóbulo derecho, histológicamente reveló carcinoma papilar.....	14
Figura 4. Descripción ilustrativa de la escala de Asteria para elastografía en nódulos tiroideos.....	15
Figura 5. Imagen de nódulo benigno de glándula tiroides, escala 1 de Asteria.....	16
Figura 6. Imagen de nódulo benigno de glándula tiroides, escala 2 de Asteria.....	16
Figura 7. Imagen de carcinoma papilar de tiroides, escala 3 de Asteria.....	16
Figura 8. Imagen de carcinoma papilar de tiroides, escala 4 de Asteria.....	17
Tabla 1. Factores de riesgo de carcinoma de tiroides ante un nódulo tiroideo.....	8
Tabla 2. Tumores malignos de tiroides.....	9
Tabla 3. Escala de Asteria para elastografía en nódulos tiroideo.....	15

### Gráficas y tablas

Tabla 1. Representa los valores correspondientes al total de pacientes benignos y malignos y su porcentaje.....	28
Tabla 2. Representa la diferencia de edad entre pacientes con diagnóstico de benignidad y malignidad.....	29
Tabla 3. Representa la diferencia entre sexo femenino y masculino y su relación con benignidad y malignidad.....	30
Tabla 4. Representa la relación de nódulos estudiados dentro de la escala de Asteria para elasticidad con respecto a benignidad y malignidad.....	31
Tabla 5. Pruebas estadísticas utilizadas y su significancia.....	32

Gráfica 1. Representa de manera ilustrativa la cantidad de pacientes con benignidad y malignidad .....	28
Gráfica 2. Representa de manera ilustrativa la relación del sexo con malignidad y benignidad .....	30
Gráfica 3. Representa de manera ilustrativa la relación de los nódulos estudiados dentro de la escala de Asteria para la elasticidad con respecto a benignidad y malignidad .....	31
Gráfica 4. Representa de manera ilustrativa la relación entre malignidad y benignidad en nódulos tiroideos con trasfondo inflamatorio y su calificación en la escala de Asteria.....	32

# **ELASTOGRAFÍA EN NÓDULOS TIROIDEOS QUE PRESENTAN TRASFONDO INFLAMATORIO Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD O BENIGNIDAD**

## **1. Resumen**

### **Introducción**

Los nódulos tiroideos corresponden a una entidad común, frecuentemente encontrados en la práctica clínica, ya sea durante la exploración física, o de forma incidental durante la realización de diversos procedimientos de imagen. Son clínicamente importantes primordialmente por su potencial de malignidad, aun y cuando este es bajo (5% de los nódulos palpables), por lo anterior el diagnóstico de cáncer debe ser considerado dentro de los diagnósticos diferenciales.

El ultrasonido se ha convertido en una herramienta importante en la caracterización de los nódulos, proveyendo información útil como tamaño, localización y características del nódulo, así como el uso de la elastografía, modalidad utilizada para definir la elasticidad de los tejidos, encontrando mayor rigidez en los nódulos malignos. Sin embargo, se ha visto que nódulos tiroideos que muestran un trasfondo inflamatorio, presentan un incremento en la rigidez, no necesariamente relacionado con malignidad.

Este estudio intenta demostrar la relación que guarda un trasfondo inflamatorio en la rigidez presentada en los nódulos tiroideos.

### **Material y métodos**

Se incluyeron 45 nódulos tiroideos que presentaron un trasfondo inflamatorio, diagnosticado por biopsia con aspiración con aguja fina, la herramienta más precisa y confiable para el diagnóstico de malignidad, particularmente bajo guía ultrasonográfica. Cabe mencionar que dichos nódulos habían sido previamente evaluados con elastografía por ultrasonido en tiempo real.

Posteriormente, como objetivo principal, se buscó relacionar estas dos variables, trasfondo inflamatorio y elasticidad, para descubrir si se encontraba alguna diferencia estadísticamente significativa.

### **Resultados**

De los 45 nódulos estudiados se clasificaron en 4 grupos de acuerdo con la escala de Asteria para elastografía. 12 de estos nódulos quedaron encasillados dentro de los dos primeros peldaños de esta escala, lo que corresponde a un tejido elástico; de estos nódulos ninguno fue maligno.

De los restantes 33 nódulos que se encasillaron en los peldaños 3 y 4 que corresponden a rigidez aumentada, 3 fueron malignos, sin embargo los restantes presentaron un trasfondo inflamatorio.

Esto representa una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.0421$  (significativa  $p<0.05$ ).

### **Conclusiones**

Los resultados de este trabajo nos arrojan que la mayoría de los nódulos benignos que se estudiaron primero por elastografía se clasificaron dentro de las escalas 3 y 4 de Asteria, pudiéndose llegar a la conclusión de que fueran malignos, sin embargo en el estudio histopatológico todos presentaron un trasfondo inflamatorio, lo cual puede llegar a confundir al momento de dar un diagnóstico o para el seguimiento del paciente.

---

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Introducción**

Los nódulos tiroideos son una o varias lesiones con aumento de volumen o consistencia localizados dentro del parénquima tiroideo. Son comúnmente encontrados en la población en general, con predominio en el sexo femenino (1). Se diagnostican en 7% de la población por medio de exploración física y en 67% mediante ultrasonido (2). Usualmente es una lesión asintomática, pero gracias al desarrollo de nuevas técnicas de ultrasonido ha aumentado su detección y por ende su incidencia.

Entre 4 y 7% de la población tiene presencia de nódulos tiroideos palpables dentro de los cuales el 75% corresponde a un nódulo solitario. En estudios presentados se ha visto que la presencia de estos es más común en mujeres y en cuanto a edad es más frecuente adultos que en niños (1).

Dentro de la etiopatogenia, ésta es multifactorial, va relacionada con la hormona estimulante de tiroides (TSH), así como presencia de un factor genético (desconocido), y algunos factores ambientales como: deficiencia de yodo, historia de tabaquismo, historia de exposición a radiación ionizante, embarazo entre otros (4).

Aunque el riesgo de malignidad es bajo en cada nódulo, alrededor del 5% (6, 7), el cáncer de tiroides se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial. Este representa el 1% de todas las malignidades (8). Y como en todos los casos de Cáncer, entre más rápido sea detectado mejor pronóstico para el paciente.

Los factores de riesgo para padecer cáncer de tiroides se resumen en la siguiente figura (tabla 1).

<b>Antecedentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familiares con cáncer de tiroides</li> <li>Radiación en cabeza o cuello (papilar)</li> <li>Déficit de yodo (folicular)</li> </ul>
<b>Anamnesis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 20 @ o &gt; 70@</li> <li>Sexo masculino</li> <li>Nódulo palpable de reciente aparición, de crecimiento rápido e indoloro</li> <li>Disfonía (afección del nervio laríngeo recurrente)</li> </ul>
<b>Exploración física</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamaño mayor de 4 cm</li> <li>Consistencia pétreo</li> <li>Fijación a estructuras vecinas (no desplazable con deglución)</li> <li>Adenopatías palpables</li> </ul>
<b>Analítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevación calcitonina y/o CEA</li> <li>Normofunción o hipofunción tiroidea</li> </ul>

**Tabla 1.** Factores de riesgo de carcinoma de tiroides ante un nódulo tiroideo. Tomado y modificado de <https://goo.gl/images/NLUr7v>

Existen diferentes tipos de cáncer de tiroides y aunque la estirpe papilar es la más frecuente, se deben conocer las demás estirpes (tabla 2).

	Papilar	Folicular	Medular	Anaplásico	Linfoma
<b>Epidemiología</b>	2da-3er década de ida 70% tumores del epitelio folicular Relación con radiación en la infancia	Edad avanzada 15-20% tumores del epitelio folicular	Cuatro formas: Esporádico 80% MEN 2ª MEN 2B Familiar no MEN	6ta-7ma década de vida 5% tumores del epitelio folicular	Mujeres 55-75 @ 5% de todos los tumores tiroideos Relación con tiroiditis de Hashimoto
<b>Derivado de epitelio folicular</b>	Si	Si	No	Si	No
<b>Anatomía patológica</b>	Papilas con células y elementos foliculares Calcificaciones en "granos de arena" o cuerpos de psamoma	La invasión vascular y de la capsula lo diferencia del adenoma folicular benigno	Acumulo de células C con sustancia amiloide Multicéntrico en formas familiares	Células gigantes y fusiformes Difícil de diferenciar de linfomas o sarcomas	Linfoma B difuso de células grandes
<b>Crecimiento, diseminación y metástasis</b>	Crecimiento lento con invasión de estructuras vecinas y diseminación linfática	Crecimiento lento pero diseminación hemática precoz, con metástasis a pulmón, hueso y SNC	Adenopatías calcificadas y metástasis a SNC y hueso	Crecimiento rápido con gran invasión local, ulcerando la piel	
<b>Marcador</b>	Tiroglobulina	Tiroglobulina	Calcitonina		

I – 131	Si	Si	No	No	No
Pronóstico	El mejor	Subtipo Hürthle, peor evolución	Malo	El peor (supervivencia de meses)	Variable

**Tabla 2.** Tumores malignos de tiroides. Tomado y modificado de <https://es.slideshare.net/javito1234/tumores-malignos-de-tiroides>

Otra patología que se relaciona con nódulos tiroideos es la tiroiditis, esta se define como la inflamación de la glándula tiroides donde puede existir una función normal, elevada o deprimida de la misma. Dentro de sus características puede presentarse de manera dolorosa y sensible cuando es causada por infección, radiación o trauma, o indolora cuando su etiología es autoinmune, inducida por medicamento o por algún proceso fibrótico. Las formas más comunes de la tiroiditis son: la enfermedad de Hashimoto, tiroiditis granulomatosa subaguda, tiroiditis postparto, tiroiditis linfocítica subaguda y la inducida por drogas (28).

Se ha visto en estudios que la tiroiditis más frecuente es la de Hashimoto, ésta es una inflamación crónica de la glándula tiroides, tiene origen autoinmune y es la causa principal de hipotiroidismo. Esta se ha visto relacionada con carcinoma papilar tiroideo y con linfoma tiroideo (29,30).

En cuanto al diagnóstico de los nódulos tiroideos hablaremos acerca del ultrasonido, ya que este nos ayuda tanto a detectarlos, como a obtener la caracterización de los mismos y su diferenciación entre los benignos y malignos.

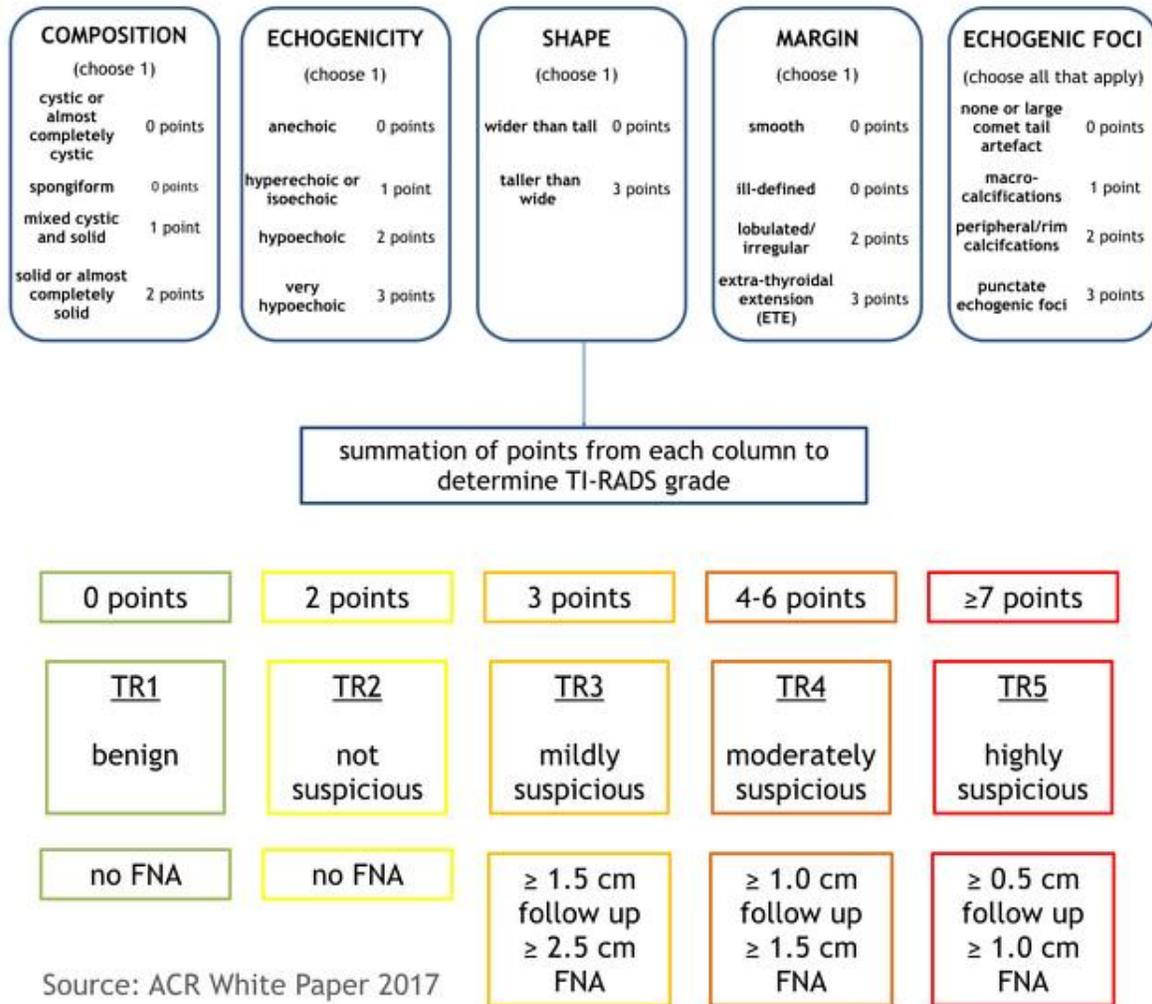
Las diferentes características que presentan los nódulos tiroideos en el ultrasonido nos sirven para poder determinar la posibilidad de que presente malignidad, y que de esta manera sea necesaria una correlación histopatológica, como lo es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), que actualmente se considera el examen práctico más efectivo para determinar si un nódulo tiroideo es maligno, o si requiere cirugía para llegar a un diagnóstico definitivo (9).

Aun cuando la biopsia por aspiración con aguja fina es considerada el Gold estándar para el diagnóstico, no es un método 100% certero, ya que hasta el 30% de las muestras tomadas se consideran no diagnósticas o indeterminadas. En algunos casos se repite el procedimiento dando resultados definitivos, siendo lo

contrario en otros donde se muestran resultados inconclusos en 10 – 50% de los nódulos con diagnóstico inicial de no diagnóstico, y del 38 – 43% de los que tenían diagnóstico inicial de indeterminado (10).

Los nódulos tiroideos pueden mostrar un patrón ecográfico diverso el cual deja en duda la posibilidad de catalogar un nódulo como maligno. Es por eso que Horvath et al., en el 2009 propusieron la evaluación de los nódulos por medio de un sistema denominado TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) que al igual que el BI-RADS son utilizados para la determinación de la complejidad de los nódulos para llegar a un adecuado diagnóstico de malignidad (10). En el año 2011, Kwak et al. complementaron esta clasificación agregando un subtipo y en el 2012 el colegio americano de radiología (ACR por sus siglas en inglés) convocó comités para proporcionar recomendaciones para el adecuado reporte de los nódulos tiroideos incidentales, desarrollar un conjunto de términos estandarizados (léxico) para los reportes de ultrasonido, y proponer un TI-RADS en base a este léxico. Estos comités publicaron los resultados de sus primeros dos esfuerzos en el 2015 para terminar con el TI-RADS de la ACR en el 2017 que provee guías para el adecuado manejo de los nódulos tiroideos en base a sus características sonográficas (11).

Esta guía se resume adecuadamente en la siguiente imagen (Figura 1).



**Figura 1.** TI-RADS ACR.

Tomado y modificado de <https://radiopaedia.org/articles/acr-thyroid-imaging-reporting-and-data-system-acr-ti-rads>

Se han tratado de implementar nuevos métodos para llegar a un diagnóstico más certero y preciso de benignidad o malignidad, hablando de nódulos tiroideos, como lo es la elastografía por ultrasonido.

La elastografía por ultrasonido es una modalidad de imagen que muestra sensibilidad a la rigidez del tejido, fue descrita por primera vez a principios de los noventas por *Ophir et al* (12,14). El propósito principal es valorar en tiempo real los parámetros relativos a la organización estructural de los tejidos respecto al tejido adyacente, es decir la elasticidad el tejido la cual se define como la tendencia del

mismo a resistir la deformación proveniente de una fuerza aplicada o de regresar a su forma original después de que esa fuerza ha sido retirada. Éste método se beneficia de la elasticidad de los tejidos afectados ya sea por procesos patológicos o fisiológicos específicos (13). Por ejemplo, es conocido que muchos tumores sólidos difieren mecánicamente de los tejidos sanos que los rodean, siendo de esta forma que los diferentes métodos de elastografía pueden ser usados para diferenciar entre tejido normal y tejido afectado para propósitos diagnósticos.

Hablando un poco acerca de las diferentes técnicas de elastografía por ultrasonido que están disponibles actualmente, se pueden clasificar por la cantidad física medida en dos tipos (26):

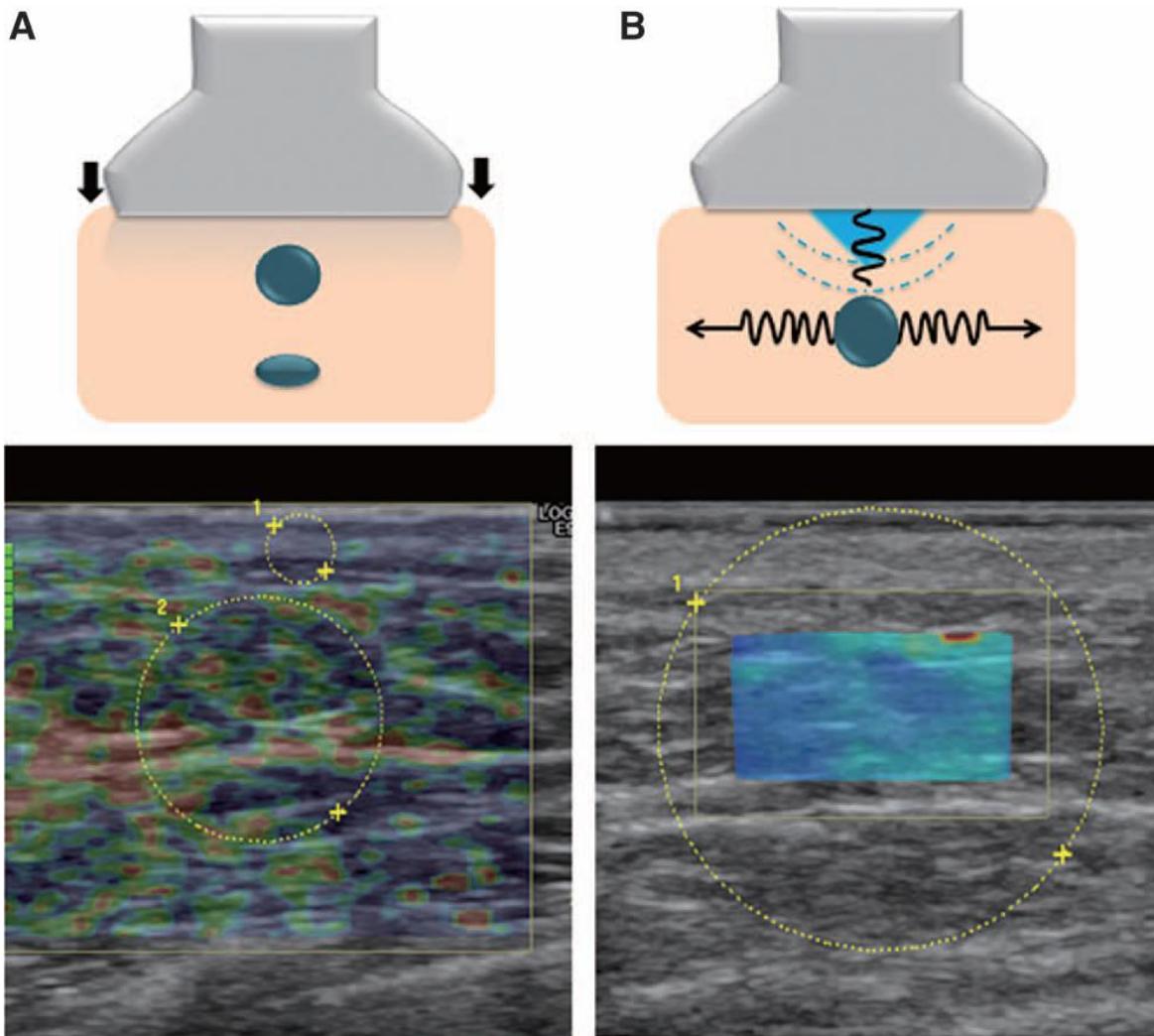
- La elastografía de tensión (*strain elastography*)

En esta técnica se mide el desplazamiento en el mismo eje del tejido que ocurre cuando se aplica una fuerza externa.

- La elastografía de onda de corte (*shear wave elastography*)

En esta técnica se miden las ondas de corte que son generadas en un eje perpendicular a la fuerza externa aplicada.

La Figura 2 ilustra el principio físico de estas dos técnicas.



**Figura 2.** Representación esquematizada de los dos tipos de elastografía. A) Elastografía por tensión, el estrés es aplicado repetidamente por compresiones manuales con el transductor y la cantidad de la deformación de la lesión relativa al tejido normal circundante se mide en una región bidimensional por debajo del transductor. La dureza relativa del tejido de la lesión de interés es mostrada en colores en relación de deformación. B) Elastografía de ondas de corte, ondas de ultrasonido de alta intensidad enfocadas, se pueden utilizar para empujar el tejido y generar ondas de corte, que se propagan lateralmente lejos de la región de excitación, lo que permite al usuario visualizar la rigidez del tejido como un mapa de color bidimensional en la región de interés (27).

Para los propósitos de esta investigación nos enfocaremos en la elastografía de tensión (*strain elastography*), ya que es el único método utilizado en el actual estudio.

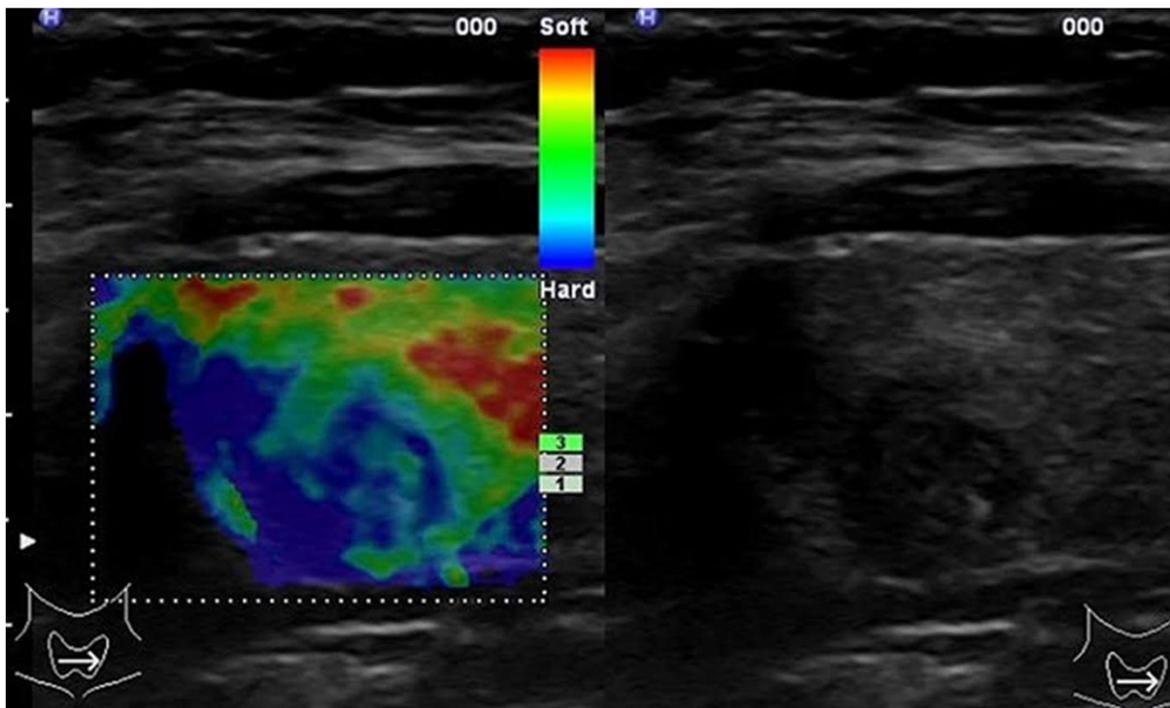
La elastografía de tensión fue la primera técnica utilizada de elastografía por ultrasonido (14) y consiste en que el operador del ultrasonido ejerza compresión manual con el transductor sobre el tejido a revisar. Esta técnica funciona

particularmente bien con los órganos superficiales como las mamas y en nuestro caso la glándula tiroides, pero es poco útil para valorar la elasticidad de órganos más profundos como el hígado (15).

En este método, el estrés que se aplica tanto física como manualmente no es cuantificable, pero asumiendo una constante uniforme del estrés y de la tensión normal, se puede obtener una medida cualitativa del tejido estudiado (16).

Las mediciones de tensión se representan como un mapa de color semitransparente superpuesto a la imagen por ultrasonido en modo B, a esto se le conoce como elastograma.

Típicamente, en este elastograma, el tejido rígido se ve azul y el tejido blando se ve rojo, aunque la escala de color puede variar dependiendo del proveedor del equipo (Figura 3).



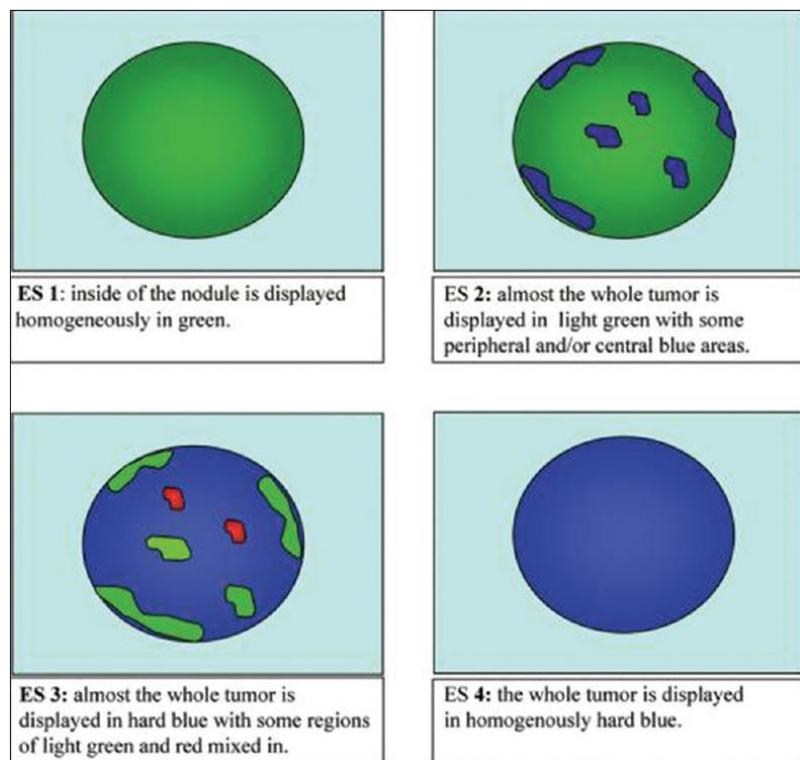
**Figura 3.** Elastografía por tensión, donde se observa un nódulo tiroideo del lóbulo derecho, histológicamente reveló un carcinoma papilar (22).

Existen diferentes sistemas de clasificación para cuantificar la elasticidad que se despliega en estos elastogramas. La escala que usaremos en este estudio es la escala de Asteria (17) que se basa en 4 grados de elasticidad del nódulo tiroideo examinado en cuestión dependiendo de su aspecto en el elastograma (tabla 3, figura 4, 5, 6, 7, 8).

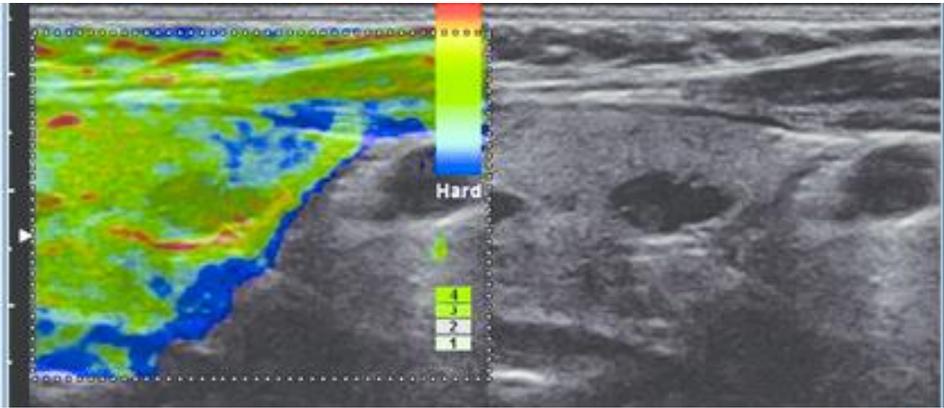
Escala de elasticidad de nódulos tiroideos y el patrón elastográfico de cada escala

ES 1	<b>Elasticidad presente en toda el área examinada</b>	<b>Homogeneamente verde</b>
ES 2	<b>Elasticidad presente en gran parte del área examinada</b>	<b>Cerca de la totalidad del tumor se encuentra en verde y periféricamente o en el centro con color azul</b>
ES 3	<b>Sin elasticidad en gran parte de área examinada</b>	<b>Cerca de la totalidad del tumor se encuentra e azul fuerte con algunas áreas rojas y/o verdes</b>
ES 4	<b>Sin elasticidad en toda el área examinada</b>	<b>Homogeneamente azul fuerte</b>

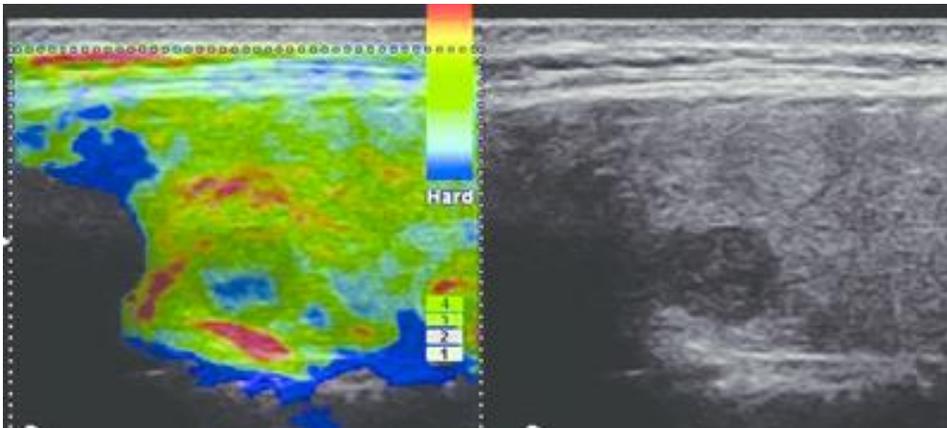
**Tabla 3.** Escala de Asteria para elastografía en nódulos tiroideos (21).



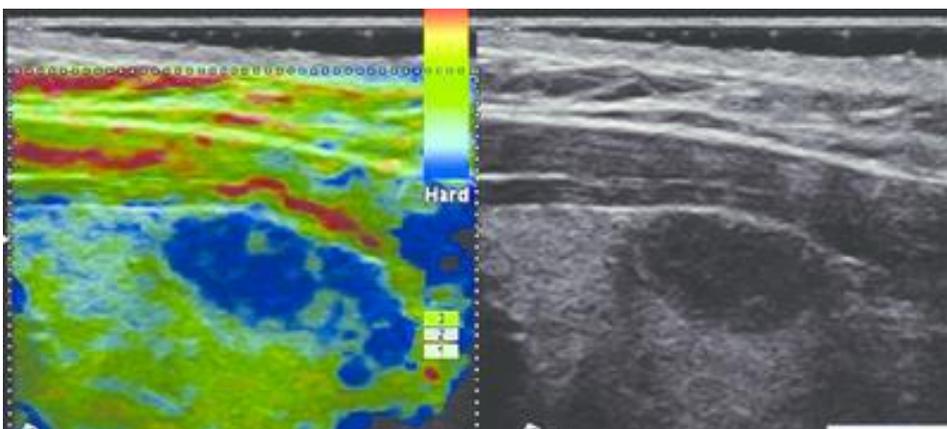
**Figura 4.** Descripción ilustrativa de la escala de Asteria para elastografía en nódulos tiroideos (16).



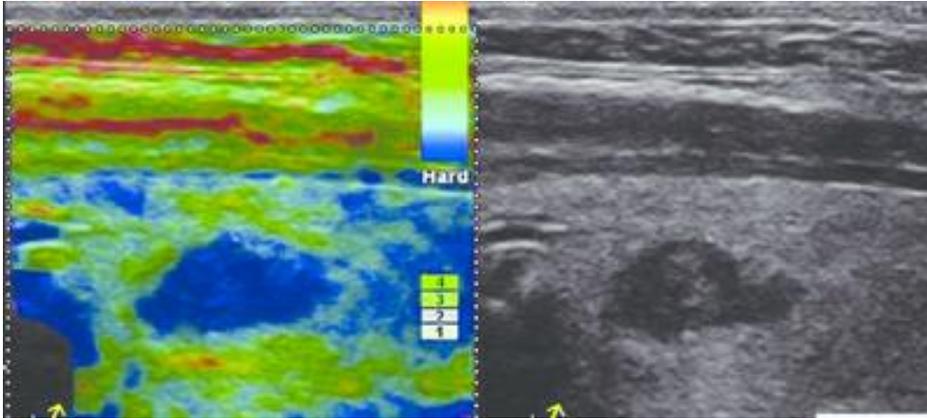
**Figura 5.** Imagen de nódulo benigno de glándula tiroides, escala 1 de Asteria (17).



**Figura 6.** Imagen de nódulo benigno de tiroides, escala 2 de Asteria (17).



**Figura 7.** Imagen de carcinoma papilar de tiroides, escala 3 de Asteria (17).



**Figura 8.** Imagen de carcinoma papilar de tiroides, escala 4 de Asteria (17).

Estudios previos en este tema han mostrado resultados mixtos sobre cuál método es superior para predecir malignidad, el ultrasonido en modo B o la elastografía de tensión en tiempo real. Y como estos dos métodos arrojan resultados independientes, una posibilidad es que la combinación de los dos dé como resultado una herramienta diagnóstica más eficaz, sin embargo, también hay estudios que muestran resultados mixtos al respecto.

Estos resultados mixtos en los estudios que se han realizado con anterioridad pueden deberse a las diferentes poblaciones y criterios de exclusión utilizados, en especial esto se demuestra por la alta variabilidad del porcentaje de malignidad en algunos de ellos, que va desde el 9% hasta el 34% en algunos casos.

A continuación, se presentan una lista de limitaciones de la elastografía en tiempo real con respecto a la evaluación tiroidea:

- Compresión manual externa lo que apunta a una variabilidad dependiente del operador (18).
- La elasticidad del tejido no es lineal, esto da como resultado que la rigidez sea mayor a grados más altos de compresión (18).

- Fibrosis dentro de los nódulos benignos o malignos puede incrementar su rigidez (18).
- Nódulos tiroideos mayores a 3 cm de diámetro pueden causar valores de compresión inadecuados (19).
- La elastografía no se puede realizar en nódulos que tengan un borde externo calcificado, ya que las ondas de sonido no pueden penetrar hacia el centro no calcificado, que es la región de interés (20).
- Los nódulos tiroideos benignos que tienen calcificaciones gruesas pueden arrojar resultados falsos de rigidez aumentada (17).

Tomando en cuenta la clasificación de Asteria para nódulos tiroideos y sabiendo que puede existir la presencia de inflamación, podemos llegar a la conclusión de que se puede entorpecer el diagnóstico de malignidad o benignidad por medio de la elastografía por ultrasonido.

El principio de este estudio es tomar en cuenta estas tres variables (elastografía, tiroiditis y benignidad o malignidad) con el fin de ayudar y mejorar el diagnóstico oportuno de cáncer tiroideo, por lo que es necesario un estudio a fondo en todo paciente con el fin de evitar estudios invasivos innecesarios y detectar aquellos con riesgo aumentado de neoplasia.

### **3. Planteamiento del problema**

La prevalencia de los nódulos tiroideos en la población general es muy alta, razón por lo cual es de suma importancia la adecuada caracterización de los mismos para poder discernir con eficacia cuales ameritan una correlación histopatológica para diferenciar los nódulos de etiología benigna, de los nódulos de etiología maligna.

La evaluación por imagen con ultrasonido de alta definición es la herramienta ideal, ya que es un procedimiento no invasivo y disponible en la mayoría de los centros de diagnóstico. Sin embargo, no ha sido lo suficientemente efectivo por si solo para cumplir esta difícil tarea con la eficacia que se requiere.

La elastografía por ultrasonido en tiempo real es un método relativamente nuevo que en conjunto con el modo B del ultrasonido puede aumentar la eficacia para realizar esta tarea.

Al ser relativamente nueva, la elastografía requiere de estudios como este para poder validar su utilidad en este campo de la medicina diagnóstica.

#### **3.1 Pregunta de investigación**

¿La presencia de inflamación en la glándula tiroides puede llegar a influir en el diagnóstico de malignidad o benignidad al momento de realizar la elastografía por ultrasonido?

## **4. Objetivos**

- Analizar la asociación entre la inflamación de la glándula tiroides, el grado de elasticidad de los nódulos tiroideos y la malignidad.

### **4.1 Objetivos específicos**

- Descubrir la frecuencia con la que los nódulos malignos de tiroides tienen una rigidez aumentada.
- Descubrir la frecuencia con la que los nódulos benignos de tiroides tienen una elasticidad conservada.
- Descubrir las limitantes de la elastografía para discernir entre estos dos factores.

## **5. Hipótesis**

La inflamación en la glándula tiroides puede entorpecer el diagnóstico de malignidad mediante el uso de elastografía por ultrasonido.

## **5.3 Material y métodos**

### **5.1 Diseño del estudio**

Transversal observacional descriptivo comparativo.

### **5.2 Población del estudio**

La muestra de 45 nódulos tiroideos de 45 pacientes se obtuvo a partir de los archivos del departamento de Imagen y de Patología del Hospital Ángeles Lomas.

Se eligieron aquellos pacientes que contaban con cuantificación de elastografía y resultado de correlación patológica del nódulo tiroideo en cuestión.

### **5.3 Criterios de inclusión**

- Pacientes conocidos con nódulos tiroideos.
- Pacientes sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos.
- Nódulos tiroideos que cuenten con cuantificación de elastografía previo a la toma de biopsia.

### **5.4 Criterios de exclusión**

- Nódulos tiroideos con cuantificación de elastografía inadecuada.

### **5.5 Criterios de eliminación**

- Reporte de patología con resultados de muestra no diagnóstica o insatisfactoria.
- Expedientes incompletos con falta de variables incluidas en el estudio.

## 5.6 Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron a realizarse una biopsia por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos que contaran con cuantificación de elastografía previa a la toma de biopsia.

## 5.7 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Definición de dimensiones	Medidas de tendencia y dispersión	Prueba estadística
Elasticidad	Capacidad de un tejido para volver a su forma original después de ser sometido a una fuerza externa	Cualitativa	Predominantemente suave y Predominantemente rígido	Media y desviación estándar	Chi cuadrada
Malignidad	Etiología neoplásica de un tejido	Cualitativa	Benigno Maligno	Media y desviación estándar	Chi cuadrada
Inflamación	Aumento en el volumen de un tejido	Cualitativa	Positivo Negativo	Media y desviación estándar	Prueba T Student

## 5.8 Procedimientos

### 5.8.1 Ultrasonido Tiroideo

El ultrasonido tiroideo fue realizado por expertos con más de 10 años de experiencia en promedio con dos objetivos principales: el primero, la adecuada identificación y caracterización de los nódulos tiroideos de acuerdo con el TI RADS ACR (11) que parte como una escala del 1 al 5, en donde 1 corresponde a benigno, 2 corresponde a no sospechoso para malignidad, 3 corresponde a levemente

sospechoso para malignidad, 4 corresponde a moderadamente sospechoso para malignidad y 5 corresponde a altamente sospechoso para malignidad. Los nódulos tiroideos con una calificación de 3 o superior se canalizaban para correlación histopatológica por biopsia por aspiración con aguja fina. El segundo objetivo fue que, de estos nódulos ya seleccionados, se les tomaba una cuantificación de elastografía de tensión por ultrasonido en tiempo real dentro de los parámetros recomendados por los fabricantes del equipo y se clasificaban según la escala de Asteria para elastografía (21) que va del 1 al 4 en donde 1 corresponde a suave, 2 corresponde a predominantemente suave, 3 corresponde a predominantemente rígido y 4 corresponde a rígido. Esta clasificación se llevó a cabo por los expertos previamente mencionados sin que se conocieran los resultados histopatológicos con antelación.

### **5.8.2 Biopsia por aspiración con aguja fina**

Con los nódulos tiroideos previamente seleccionados se procedió a realizar la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido por 2 médicos radiólogos con más de 20 años de experiencia en este procedimiento, el cual consiste en informar al paciente y hacerlo firmar la hoja de consentimiento del procedimiento para posteriormente, previa asepsia y antisepsia, proceder a instilar anestésico local en la región anterior del cuello y proceder a realizar la biopsia obteniendo al menos dos muestras por nódulo tiroideo examinado, posteriormente se transporta el material en laminillas a patología donde se examinan clasificándolas con el sistema Bethesda (39) que cuenta con una escala del 1 al 6 en donde 1 es no diagnóstico o insatisfactorio, 2 es benigno, 3 es atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado, el 4 es neoplasia folicular o sospechoso para neoplasia folicular, el 5 es sospechoso para malignidad y el 6 es malignidad. En este estudio se tomó como datos de malignidad las puntuaciones de 3, 4, 5 y 6.

## **5.9 Análisis estadístico**

Las variables de este estudio son clasificadas dentro de las cualitativas por lo que se llevará a cabo el análisis estadístico mediante la U de Mann-Whitney.

Se analizará la asociación de los nódulos que presentaron un trasfondo inflamatorio dado por patología, la malignidad o benignidad y la clasificación de elasticidad en los grados 3 y 4 que son característicos de malignidad a través de la prueba de U de Mann-Whitney. Se considerará como significativo un nivel de  $p < 0.05$ .

Todos los análisis se llevarán a cabo con el software estadístico Prism 6.0 y SPSS Versión 21.0. Las gráficas se realizarán utilizando el Software estadístico Graphpad Prism 6.0.

## **5.10 Recursos humanos, materiales y financieros**

### **5.10.1 Recursos humanos**

Todos los materiales y recursos serán proporcionados por el investigador principal.

Por el tipo de estudio se requerirá exclusivamente de acceso a los archivos y expedientes de pacientes a quienes se les haya realizado ultrasonido tiroideo con elastografía y que hayan sido sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina con su respectivo resultado del departamento de patología.

El investigador principal y algunos de los colaboradores serán los encargados de la recolección, codificación, y llenado de la base de datos.

### **5.10.2 Materiales**

- Computadora con Sistema operativo Windows 10

- Software: Office Works 2013, SPSS v21, Graphpad Prism v6
- Ultrasonido Siemens Acuson S2000

### 5.11 Cronograma

Actividades a partir de su aprobación por el comité	1er mes	2do mes	3er mes
Trabajo de campo (recolección de información)	X		
Codificación de la base de datos	X	X	
Análisis estadístico		X	
Redacción de resultados y conclusiones			X
Redacción del proyecto final			X
Entrega de la tesis			X

## **6. Aspectos éticos**

El protocolo de investigación se realiza de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1996 y la Guía Tripartita Armonizada de Buenas Prácticas Clínicas de 1996, (enmienda en la 59ª Asamblea General en Corea, 2008). El cumplimiento de estas normas asegura la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y su aprobación por escrito en el consentimiento bajo información en los dos grupos; así como, la credibilidad de los datos obtenidos en el estudio clínico.

De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos vigente, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos (Capítulo I, Artículo 17) corresponde a con riesgo menor que el mínimo.

### **6.1 Participación informada y consentimiento informado**

Por el tipo de estudio no se requiere de consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el trabajo.

### **6.2 Confidencialidad**

Los nombres de los participantes serán mantenidos en estricta confidencialidad. Los datos personales de los participantes serán almacenados de acuerdo la Ley de Protección de Datos Personales vigente.

Los participantes serán informados que los datos obtenidos durante el estudio serán conocidos por el Comité de Ética local, y el Comité Institucional Revisor, así como autoridades reguladoras, para verificar la veracidad de la información, todo será manejado con estricta confidencialidad y de acuerdo con la regulación vigente de protección de datos.

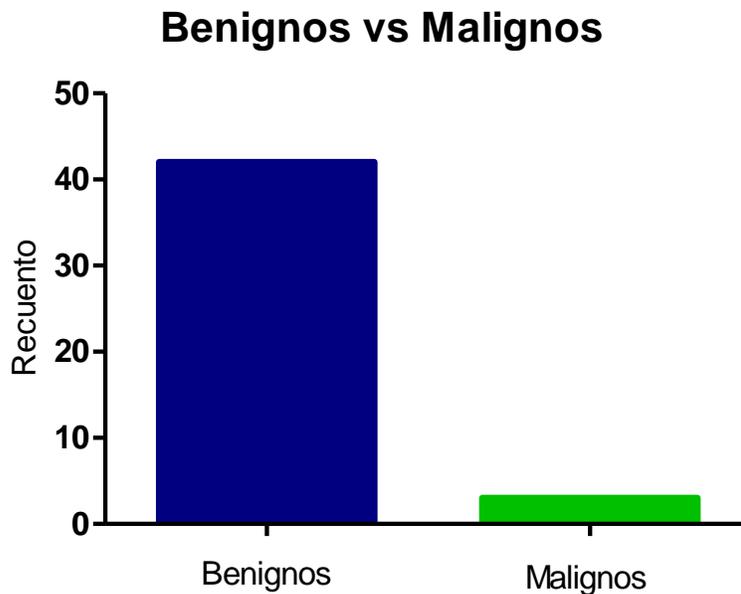
## 7. Resultados

### 7.1 Malignidad

Se incluyeron un total de 45 nódulos tiroideos que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, 42 fueron benignos y 3 malignos, de acuerdo con los criterios establecidos previamente. Esto corresponde a un porcentaje de benignidad de 93.3% y a un porcentaje de malignidad de 6.7%.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Benigno	42	93.3
	Maligno	3	6.7
	Total	45	100,0

**Tabla 1.** Representa los valores correspondientes al total pacientes benignos y malignos y su porcentaje.



**Gráfica 1.** Representa de manera ilustrativa la cantidad de pacientes con benignidad y malignidad.

## 7.2 Edad

Como parte complementaria observamos también las edades de los pacientes estudiados, donde el paciente de menor edad fue de 19 años y el de mayor edad 74 años. Esto representó una media de 49 años con una desviación estándar de 11.88.

En cuanto a la relación de la edad con la malignidad, se observó que la media de edad en los pacientes con nódulos tiroideos malignos fue de 49 años, con una desviación estándar de 16, mientras que, en los pacientes con nódulos tiroideos benignos, la media 48.5 de años de edad con una desviación estándar de 11.78.

Esto no representa una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.6958$ .

Estadísticos de grupo					
	Malignidad	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Benigno	42	48,5	11,78	1,81
	Maligno	3	49	16,00	9,23

**Tabla 2.** Representa la diferencia de edad entre pacientes con diagnóstico de benignidad y malignidad.

## 7.3 Sexo

En lo que corresponde al sexo, 44 pacientes del estudio fueron mujeres, lo que equivale al 97.7%; de esas mujeres, 41 tuvieron nódulos benignos y 3 tuvieron nódulos malignos. En lo que corresponde a los hombres, solamente hubo 1 paciente masculino, lo que equivale al 2.3%; el cual presentó un nódulo de carácter benigno.

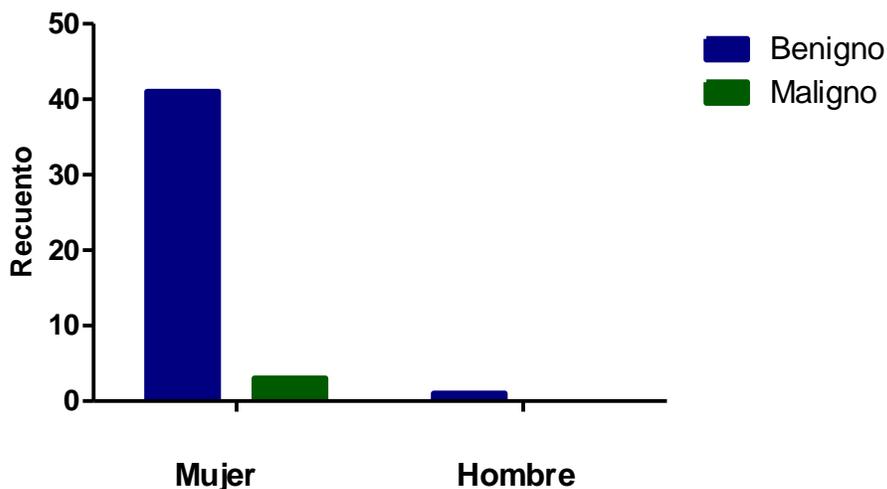
Esto representa una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.05$ .

**Sexo\*Malignidad tabulación cruzada**

Recuento

		Malignidad		Total
		benigno	maligno	
Sexo	mujer	41	3	44
	hombre	1	0	1
Total		42	3	45

**Tabla 3.** Representa la diferencia entre sexo femenino y masculino y su relación con benignidad y malignidad.



**Gráfico 2.** Representa de manera ilustrativa la relación del sexo con malignidad y benignidad.

### 7.4 Elasticidad

De los 45 nódulos estudiados se clasificaron en 4 grupos de acuerdo con la escala de Asteria mencionada previamente, de los cuales 3 corresponden a la escala de suave, lo que equivale al 6.6%, 9 corresponden a la escala de predominantemente suave lo que equivale al 20%, 22 corresponden a la escala de predominantemente rígido que equivale al 48.8% y 11 corresponden a la escala de rígido lo que equivale al 24.6%.

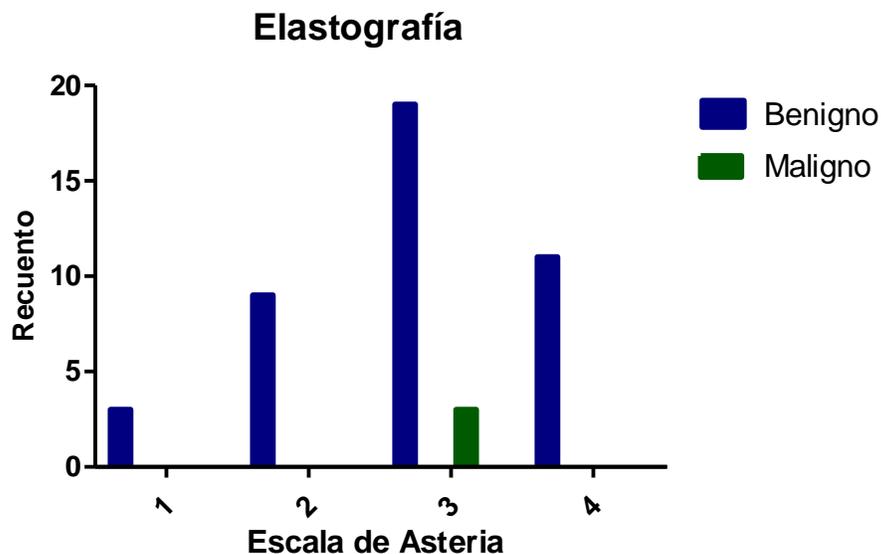
Cuando se correlaciona esta distribución con la malignidad encontramos que de los 3 nódulos que corresponden a la escala 1 de Asteria ninguno fue maligno, del igual manera los 9 que corresponde a la escala 2, de los 22 nódulos que corresponden a la escala de predominantemente rígido, 3 fueron malignos y de los 11 nódulos que corresponden a la escala de rígido ninguno fue maligno.

**Malignidad\*Elastografía tabulación cruzada**

Recuento

		Elastografía				Total
		Suave	Predom suave	Predom rígido	Rígido	
Malignidad	Benigno	3	9	19	11	42
	Maligno	0	0	3	0	3
Total		3	9	22	11	45

**Tabla 4.** Representa la relación de los nódulos estudiados dentro de la escala de Asteria para elasticidad con respecto benignidad y malignidad.



**Gráfico 3.** Representa de manera ilustrativa la relación de los nódulos estudiados dentro de la escala de Asteria para elasticidad con respecto benignidad y malignidad.

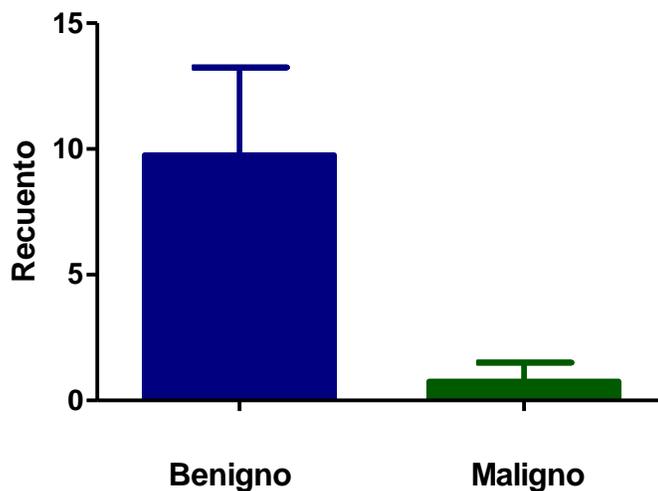
## 8. Inflamación

Los 45 nódulos estudiados en este trabajo contaban con un trasfondo inflamatorio el cual se dio a conocer por el estudio histopatológico. Por lo que se decidió relacionarlos con los parámetros establecidos por la escala de Asteria y su benignidad y malignidad dando donde obtuvimos una  $p=0.0421$

A continuación se muestran la tabla estadística y la gráfica correspondiente:

Análisis estadístico	Significancia estadística
U de Mann-Whitney	0.0421
Kruskal Wallis	0.0426

**Tabla 5.** Pruebas estadísticas utilizadas y su significancia



**Grafica 4.** Representación ilustrativa de la relación entre malignidad y benignidad en nódulos tiroideos con trasfondo inflamatorio y su calificación en la escala de Asteria.

## 9. Discusión

En la investigación realizada en este trabajo estudiamos la elasticidad que presentaron nódulos tiroideos con un trasfondo inflamatorio, y la relación con el diagnóstico de malignidad o benignidad.

Se estudiaron 45 nódulos con trasfondo inflamatorio, 33 de estos fueron rígidos (73%) correspondientes con la escala 3 y 4 de Asteria, de estos 33, solamente 3 tuvieron un diagnóstico de malignidad (9%), y el resto, es decir 30 (91%) resultaron ser benignos.

Como resultados complementarios se estudió la relación de la edad y la presencia de los nódulos, en donde los malignos tuvieron una edad media de 49 años y los benignos de 48.5 años, resultando en una diferencia estadística no significativa. Se podrían definir de acuerdo a grupo etario como se observa en la tabla 1 y probablemente se podrían obtener resultados favorecedores con respecto a esta variable.

En relación al sexo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en relación mujer-hombre, donde observamos que de las 44 mujeres estudiadas, 41 tuvieron nódulos benignos (93%) y 3 tuvieron nódulos malignos (6.8%); en lo que corresponde a los hombres, solamente hubo 1 paciente masculino, lo que equivale al 2.3% siendo este nódulo de carácter benigno. En este apartado se corrobora lo anteriormente descrito sobre la presencia de nódulos tiroideos, donde se encuentran mayormente en el sexo femenino (1). En cuanto a la malignidad, se sabe que es más común en el sexo masculino (tabla 1) por lo que se recomienda aumentar la muestra de hombres en el estudio.

En cuanto a hallazgos de malignidad, de los 45 nódulos estudiados únicamente 3 fueron malignos (6.7%), siendo el resto benignos (93.3%). Como se ha visto en estudios anteriores donde la cantidad de nódulos malignos es menor que la de benignos (41), pero es recomendable aumentar la N para tener una mayor cantidad de pacientes con ambos diagnósticos y volver a ver la relación estadística.

## **10. Conclusión**

Con los datos obtenidos en los resultados de este trabajo se pudo observar que, si existe un entorpecimiento al momento de dar un diagnóstico de malignidad al tener solo los datos de la elastografía, debido a que como se ha visto en algunos artículos el grado de elasticidad presentado por los nódulos con trasfondo inflamatorio (ya sea por tiroiditis de Hashimoto o alguna otra razón de tiroiditis) hace que el tejido sano se encuentre con infiltración linfocítica y fibrosis, provocando esto una disminución en la elasticidad y por ende el nódulo entra en la clasificación de escala 3 o 4 de Asteria (34). Esto podrían llegar a pensarse que puede ser un nódulo maligno debido a que se ha reportado de igual manera que entre menor elasticidad (mayor rigidez) se considera como maligno antes de realizar la biopsia.

## 11. Bibliografía

1. Latorre G., Enfoque del paciente con nódulo tiroideo, [https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Enfoque del Paciente con Nodulo Tiroideo.pdf](https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Enfoque_del_Paciente_con_Nodulo_Tiroideo.pdf)
2. Martinez W. et al., Manejo actualizado del nódulo tiroideo, Anales Médicos, Asociacion Médico Centro Médico ABC, vol. 55, núm. 4, Oct-Dic. 2010, pp. 195-206.
3. Roman A. et al., Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de literatura, Iatreia Vol. 26 (2): 197-206, abril-junio 2013.
4. Rivera R. et al., Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Sociedad Mexicana e Nutrición y Endocrinología, A.C. Revista de Endocrinología y Nutrición 2010; 18(1): 34-50.
5. Niedziela M. Thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:245-77.
6. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2005;142(11):926-931.
7. Lim DJ, Luo S, Kim MH, et al. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *Am J Roenthenol* 2012;198:896–901.
8. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764–71.
9. Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2016;53:651-61
10. Fernandez J., Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad, Elsevier Vol. 78, num. 3, páginas 138-148 (julio-septiembre 2014).
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting, and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *JACR* 2017 14:587-595.
12. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging.* 2013; 94:487-95.
13. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology.* 2015; 41: 1126-47.

14. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991; 13: 111-34.
15. Guzman F., Abellan D., Reus M., La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía, ¿Cuál es su utilidad clínica?, Elsevier Doyma vol. 56, num. 4, paginas 290-294 (julio-agosto 2014).
16. Esfahanian F. et al., Application of sonoelastography in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules, *International Journal of Preventive Medicine* vol. 7, issue 1, page 55, year 2016.
17. Chiorean A. R. et al., Accuracy, reproducibility and reliability of ultrasound elastography versus histopathology of malignancy in patients with solid thyroid nodules, *Acta endocrinologica (Buc)*, vol. X, no. 3, p. 414-424, 2014.
18. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991; 13: 111-34.
19. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology*. 2011;46: 350-8.
20. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239: 341-50.
21. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008; 18: 523-31.
22. Kyriakidou G. et al., Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules, *Plos one*, September 17, 2018.
23. Cantisani V, Grazhdani H, Drakonaki E, D'Andrea V, Di Segni M, Kaleshi E, et al. Strain US Elastography for the Characterization of Thyroid Nodules: Advantages and Limitation. *International journal of endocrinology*. 2015;2015: 908575.
24. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *European journal of radiology*. 2014; 83: 420-8.
25. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92: 2917-22.
26. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology*. 2011;46: 350-8.

27. Sowa Y., Numajiri T., Itsukage S., Nishino K., Comparison of shear wave and strain ultrasound elastography for evaluating fat induration after breast reconstruction, PRS global open 2016.
28. Bindra A., Braustein G., Thyroiditis, Cedar-Sinai Medical Center, vol. 73, no.10, May 15 2016.
29. Resende C. et al, Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients, Journal list, Frontiers in oncology, v.7, 2017.
30. Jankovic B. Le K., Hershman J., Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation?, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Volume 98, Issue 2, Pages 474-482, 1 February 2013.
31. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [published corrections appear in *Thyroid*. 2010;20(6):674-675, and *Thyroid*. 2010;20(8):942]. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
32. Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2013;88:193–6.
33. Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(1):11-17.
34. Sahin M. et al., Elastography in the differential diagnosis of Thyroid nodules in Hashimoto thyroiditis, *Med Oncol* (2014), 31:97.
35. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(5):810-815.
36. Yoon JH, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ. Effectiveness and limitations of core needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules: review of current literature. *Journal of pathology and translational medicine*. 2015; 49: 230-5.
37. Cantisani V, Grazhdani H, Drakonaki E, D'Andrea V, Di Segni M, Kaleshi E, et al. Strain US Elastography for the Characterization of Thyroid Nodules: Advantages and Limitation. *International journal of endocrinology*. 2015;2015: 908575.
38. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. *Current status*. *European journal of radiology*. 2014; 83: 420-8.
39. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92: 2917-22.
40. Cibas ES, Ali SZ 2009 The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132: 658–665.
41. Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, Ramunni MJ, Garino F, Magliona G, et al. High diagnostic accuracy and interobserver reliability of real-time elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1154-62.

42. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P 2007 Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2917–2922.
  43. Cantisani V, D’Andrea V, Mancuso E, Maggini E, Di Segni M, Olive M, et al. Prospective evaluation in 123 patients of strain ratio as provided by quantitative elastosonography and multiparametric ultrasound evaluation (ultrasound score) for the characterisation of thyroid nodules. *Radiol Med* 2013;118:1011-21.
  44. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12:1–14.
  45. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, et al. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012; 262:1002–1013.
  46. Unluturk U, Erdogan MF, Demir O, et al. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid* 2012; 22:1031–1038.
-