

## Utilidad para médicos no radiólogos de la clasificación tirads y las características ecográficas de los nódulos tiroideos

Beatriz Torres Moreno<sup>1,\*</sup>, Victoria Alcázar Lázaro<sup>2</sup>, Teresa López del Val<sup>2</sup>, Ana Reclusa Gutiérrez<sup>2</sup>, Carmen López Ruiz<sup>2</sup>, Concepción García Lacalle<sup>3</sup>.

### *Usefulness for non radiologist physicians of tirad classification and ecographic characteristics of thyroid nodules*

**Resumen:** Dada la mayor accesibilidad a la ecografía tiroidea, se diagnostican más nódulos de forma incidental aumentando su prevalencia al 65% en las tres últimas décadas. Todo ello ha supuesto un aumento de punciones innecesarias. El objetivo de nuestro estudio es identificar la utilidad de la clasificación TIRADS y de las características ecográficas de los nódulos tiroideos para establecer la probabilidad de malignidad de los mismos y seleccionar aquellos sospechosos para realizar la punción y aspiración con aguja fina (PAAF). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la malignidad y nódulo sólido, hipoecogenicidad, márgenes irregulares y microcalcificaciones. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre malignidad y número de nódulos, tamaño nodular, diámetro craneocaudal y vascularización central. Asimismo, un 26.1% de los nódulos TIRADS-2 (todos ellos microcarcinomas), un 30% de los TIRADS-3 y un 54 % de los TIRADS-4 fueron malignos ( $p < 0.027$ ). Tanto el TIRADS como las características ecográficas aisladas son útiles para identificar nódulos sugerentes de malignidad.

**Palabras clave:** Ecografía; Nódulo tiroideo; Punción aspiración con aguja fina; TIRADS.

**Abstract:** Owed to the easier accessibility to thyroid ecography, more incidental nodules are discovered reaching their prevalence the 65 % of population in the last three decades. All of it has resulted in a growth of unnecessary fine needle aspirations (FNA). Our study objective is to identify the TIRADS classification utility and the nodules sonographic characteristics to establish their probability of malignancy and to select those suspicious susceptible of FNA. We found a statistically significant relationship between malignancy and solid nodule, hypoechogenicity, irregular margins and microcalcifications. However we didn't find a relation between malignancy and number, size, shape (taller than wide) and central vascularity. With respect to TIRADS classification, 26,1% of TIRADS-2 (all of them microcarcinomas), 30% of TIRADS-3 and 54% of TIRADS-4 were malignant ( $p < 0,027$ ). Both of them, TIRADS and individual sonographic characteristics are useful to identify nodules suspicious of malignancy.

**Key words:** Ecography; Fine needle aspiration; Thyroid nodule; TIRADS.

### Introducción

El nódulo tiroideo es un problema clínico muy común. La prevalencia de los nódulos palpables es de un 5% en mujeres y un 1% en varones, mientras que la prevalencia de nódulos detectables por ecografía es de un 19-68% (según la edad y el sexo). Asimismo la incidencia de cáncer de tiroides diagnosticado ha aumentado en los últimos años.<sup>1</sup>

El objetivo de nuestro estudio es identificar las características ecográficas de los nódulos tiroideos intervenidos tras un seguimiento de más de dos años para valorar la utilidad de la clasificación TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) de cara a la selección de nódulos susceptibles de punción a lo largo del seguimiento clínico.

1. Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

2. Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

3. Sección de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

\*Correspondencia:  
Beatriz Torres Moreno  
Dirección: Calle Cabo San Vicente portal 4 escalera derecha 6ºA CP 28924 Alcorcón (Madrid)  
Correo electrónico: torresmoreno1990@gmail.com

Recibido: 21-09-2019  
Aceptado: 22-02-2020

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Material y método**

Estudio descriptivo y retrospectivo de 165 pacientes con diagnóstico de nódulo/s tiroideos en seguimiento durante al menos dos años y que finalmente fueron sometidos a cirugía.

Las variables analizadas se obtuvieron de la historia clínica digital y/o en papel y del programa del Servicio de Radiología. Se incluían las características ecográficas de hasta tres nódulos por paciente, recogiendo los siguientes datos: parénquima tiroideo (homogéneo o heterogéneo), presencia de adenopatías, tamaño del nódulo diferenciando alto, ancho y largo, localización, si era sólido, esponjiforme o quístico; hiper, hipo o isoecogénico; si presentaba márgenes irregulares; si tenía macro o microcalcificaciones; la vascularización y su tipo (periférica, central en rueda de carro o gran vascularización central); el motivo de cirugía y si el resultado anatomopatológico fue maligno o no. A posteriori con estos datos se reclasificó a los nódulos según las categorías actuales del sistema TIRADS.

Para el análisis se utilizó el paquete SPSS versión 22 (IBM). La estadística descriptiva incluyó la media ± desviación estándar para variables cuantitativas y porcentaje y distribución de frecuencias para variables cualitativas.

Se realizó un análisis bivariado mediante el Chi cuadrado para variables cualitativas (o test exacto de Fisher en caso de precisar) y el test de la t de Student para variables cuantitativas.

Se analizaron mediante regresión logística binaria los factores ecográficos de riesgo de malignidad del nódulo. También se ha estudiado la sensibilidad y especificidad de las características ecográficas de los nódulos. Se consideró un nivel de significación de 0.05.

**Resultados**

- De los 165 nódulos que motivaron cirugía 34,5% (57 casos), fueron carcinomas (ca) y 65,5% (108 casos), tuvieron un resultado anatomopatológico benigno.
- Dentro de los 57 casos de ca, el 57,9 % fueron microcarcinomas papilares ocultos, 29,8 % ca papilares, 8,8% ca foliculares, 1,7% (1 caso), ca medular y 1,7% (1 caso), linfoma (Figura 1).
- El motivo de cirugía del total de nódulos y de aquellos que resultaron malignos fue respectivamente por PAAF sospechosa de malignidad un 30,8% vs 43,1%, por ecografía sospechosa un 3% vs 3,4% y por clínica de compresión o crecimiento un 66,3% vs 53,4% (p=0,026).
- 153 fueron sólidos o mixtos y de estos 57 (37,0%) malignos. Ninguno de los 12 nódulos quísticos puros fue maligno (p=0,009).
- De los 153 nódulos sólidos o mixtos, 61 (39,8 %) fueron

hipoecogénicos y de ellos 29 (47,5%) fueron malignos frente a 28 casos (30,4%) de los no hipoecogénicos (p<0,01) (Tabla 1).

- 8 pacientes (4,8% del total) tuvieron márgenes irregulares. De ellos 6 (75,0%) fueron malignos vs 51 casos (32,5%) del resto (p=0,02) (Tabla 2) (Figura 2).
- 11 (6,6% del total) tuvieron microcalcificaciones. De ellos 7 (69,6%) fueron malignos frente a 50 casos (32,5%) sin microcalcificaciones (p<0,05) (Tabla 3) (Figura 3).
- 23 nódulos (13,9%) correspondían a TIRADS-2, 113 (68,5%) a TIRADS-3 y 33 (20%) a TIRADS-4.
- Fueron malignos un 26.1% de los nódulos TIRADS-2 (5 de 6 fueron incidentalomas milimétricos), un 30% de los TIRADS-3 y un 54% de los TIRADS-4 (p=0.027) (Figura 4).
- Con respecto a la sensibilidad y especificidad de las distintas variables estudiadas, la variable sólido presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 11.10%, la variable hipoecogénico una sensibilidad del 50.90% y una especificidad del 70.40%, los márgenes irregulares alcanzaron una sensibilidad del 10.50% y una especificidad del 98.10%, las microcalcificaciones una sensibilidad del 12.30% y una especificidad del 96.30% y la clasificación TIRADS en global, presentó una sensibilidad del 80.70% y una especificidad del 15.30%.
- No se encontró relación estadísticamente significativa entre malignidad y número de nódulos en el tiroides, tamaño nodular, diámetro craneocaudal ni vascularización central.
- En la tabla 4 se muestra un resumen de la sensibilidad y especificidad encontrada en nuestro estudio de cada una de las características ecográficas y del TIRADS en su conjunto.

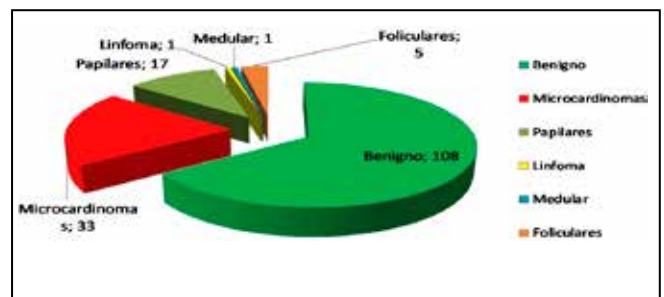


Figura 1: Malignidad y benignidad de los nódulos.

Tabla 1. Variable hipogénico.

Pacientes 165			
Sólido 153		Quístico 12	
Benigno	Maligno	Benigno	Maligno
96	57	12	0
Hipoecogénico	No Hipocogénico	Hipoecogénico	No Hipocogénico
52.5%	67.5%	47.5%	32.5%

ARTICULO ORIGINAL

Tabla 2. Tipo de imágenes.

Pacientes 165			
Márgenes irregulares 8		Márgenes precisos 157	
Benigno 25%	Maligno 75%	Benigno 67.5%	Maligno 32.5%

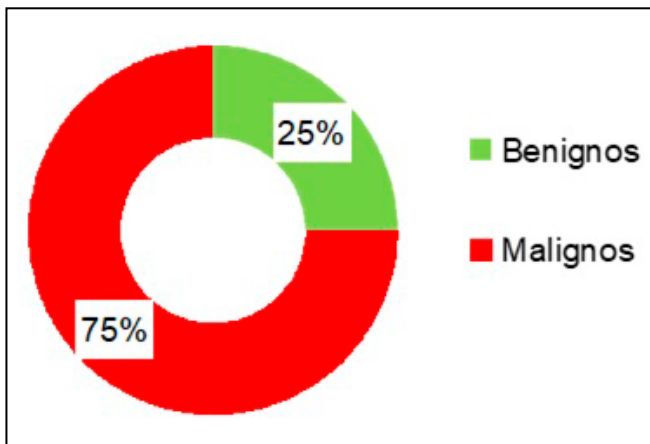


Figura 2: Márgenes irregulares.

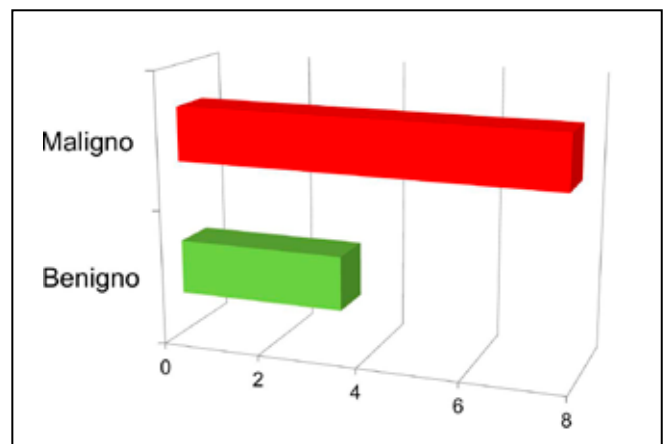


Figura 3: Microcalcificaciones.

Tabla 3. Con/sin microcalcificaciones.

Pacientes 165			
Microcalcificaciones 11		Sin microcalcificaciones 154	
Benigno 30.9%	Maligno 69.6%	Benigno 67.5%	Maligno 32.5%

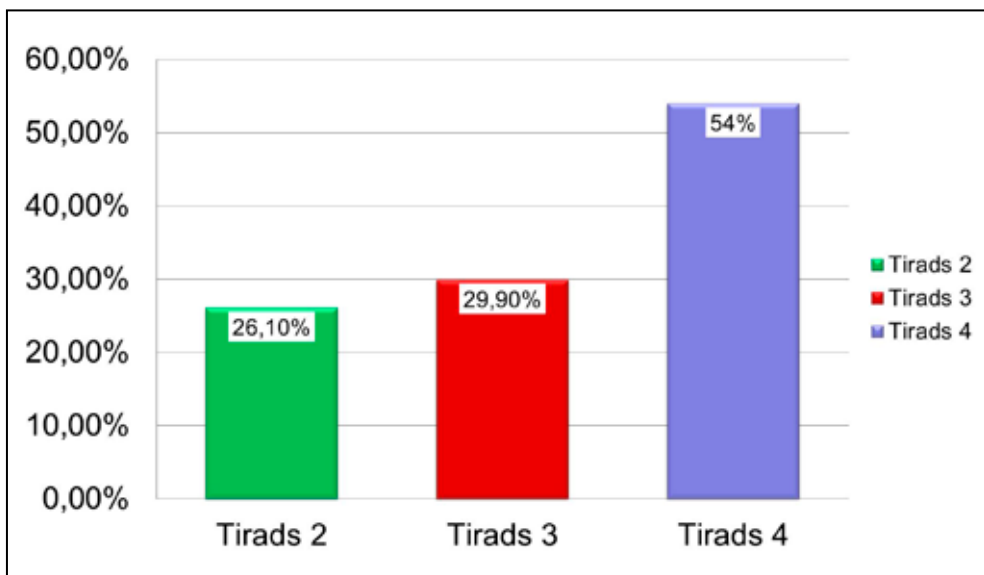


Figura 4: Riesgo de malignidad de los nódulos según el TIRADS.

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad de los distintos criterios y de la clasificación TIRADS en nuestra serie.

VARIABLES	Sensibilidad	Especificidad
Sólido	100%	11.1%
Quístico	19.3%	52.8%
Hipoecogénico	50.9%	70.4%
Márgenes irregulares o microlobulados	10.5%	98.1%
Macrocalcificaciones	28.1%	80.7%
Microcalcificaciones	12.3%	96.3%
Vascularización	3.5%	88%
Ecografía (TIRADS)	89.7%	15.3%

**Discusión**

Los nódulos tiroideos presentan distintos patrones ecográficos y a pesar de que hay características ecográficas que se asocian a mayor riesgo de malignidad como son los márgenes irregulares, ser sólido, la marcada hipoecogenicidad, las microcalcificaciones, la vascularización central y el aumento del diámetro anteroposterior mayor que el transversal, aún continúa existiendo un gran solapamiento en la apariencia ecográfica de los nódulos malignos y benignos<sup>2,3</sup>.

Con el fin de simplificar las descripciones ecográficas, Horvath et al propusieron en el año 2009 un sistema de evaluación de los nódulos tiroideos denominado TIRADS (Thyroid Reporting and Data System) en semejanza al sistema de la mama BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) que posteriormente, en el año 2011 se complementó agregando un subtipo a dicha clasificación<sup>4</sup>.

A pesar de ello este sistema aún sigue sin aplicarse de forma sistemática como herramienta de estudio de los nódulos tiroideos, tal vez por falta de práctica por parte de los especialistas o falta de fiabilidad en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos. Por ello surgen estudios con el objetivo de evaluar la eficacia de este sistema de clasificación.

En 2013, la Universidad Nacional de la Plata realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de Septiembre a Diciembre 2010 en el que analizaron 80 pacientes diagnosticados de nódulo tiroideo por ecografía. Encontraron una sensibilidad semejante a la nuestra, pero una especificidad mucho mayor<sup>4</sup>.

El Servicio de Radiología y Medicina Nuclear de la Universidad de Tubingen de Alemania publicó un estudio en el año 2014 con el objetivo de evaluar una modificación en la escala de puntos con respecto a los criterios ecográficos de malignidad de la clasificación TIRADS. En el grupo de riesgo bajo, sólo un 2,2% de los nódulos tiroideos fueron malignos, un porcentaje increíblemente bajo respecto al nuestro. Los pacientes clasificados como TIRADS 4 presentaron una incidencia de malignidad similar a la nuestra, concluyendo que la clasificación TIRADS basada en una escala de puntuación acorde al número de criterios ecográficos sospechosos de malignidad definidos es útil y puede aplicarse en la práctica diaria<sup>5</sup>.

Otro estudio en 2015 evaluó los criterios TIRADS propuestos

por Kwak et al y comprobó la concordancia que tenía dicha clasificación con el resultado de la PAAF. De nuevo el porcentaje de malignidad en las categorías TIRADS 2 y 3 fue mucho menor que el nuestro, no así en la categoría 4, que fue similar. De entre las características ecográficas sospechosas de malignidad, los márgenes irregulares mostraron el mayor valor predictivo positivo de malignidad seguido de un diámetro antero-posterior mayor que el transversal, microcalcificaciones, hipoecogenicidad marcada y la composición sólida. La presencia de márgenes irregulares y microcalcificaciones tenía una sensibilidad del 100% y 63.6% respectivamente y una especificidad del 95,7% y 98,5% respectivamente<sup>6</sup>. El porcentaje de malignidad correspondiente a las microcalcificaciones, la hipoecogenicidad y los márgenes irregulares es mucho menor en nuestra serie. Sin embargo de los nódulos sólidos tenemos un porcentaje de malignidad un poco mayor, no encontrando en los nódulos quísticos ningún carcinoma en nuestra serie. Nos preguntamos, a la luz de nuestros resultados tan distintos, si las definiciones de hipoecogenicidad y de microcalcificaciones e irregularidad de márgenes son tan claras y tan homogéneas para los distintos radiólogos, y resto de especialistas.

Otros estudios como el de Jing Zhang et al, Moon et al y Chandramohan et al confirman la correlación entre la clasificación TIRADS y el resultado de la PAAF<sup>7,8,9</sup>.

Chandramohan publicó un estudio comparando las características TIRADS ecográficas con los resultados postquirúrgicos encontrando un valor predictivo de malignidad más acorde a los nuestros. Probablemente porque los resultados ecográficos en pacientes intervenidos difieren de aquellos en seguimiento que no son operados. La evaluación mediante TIRADS u otras clasificaciones ecográficas, no puede obtener los mismos resultados, ya que los pacientes intervenidos suelen tener criterios de sospecha o datos de compresión local. En la población general, los nódulos tienden a ser benignos con más frecuencia que en aquellos intervenidos.

Cheng et al en un estudio realizado para objetivar la utilidad de la clasificación TIRADS consideran que este sistema no es del todo óptimo ya que a la hora de analizar los nódulos pequeños hay mayor variabilidad interobservador y por tanto baja la sensibilidad y el valor predictivo negativo de esta herramienta<sup>10</sup>.

Hay que recalcar aquí que en nuestro estudio, 5 de los 6 carcinomas clasificados como TIRADS 2 fueron incidentalomas milimétricos, hallazgos casuales postcirugía. Si estos pacientes no se hubieran intervenido por otro motivo, los nódulos TIRADS 2 hubiéramos pensado que tenían un porcentaje de malignidad menor.

En un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado por Durante C et al sobre 995 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo histológicamente benignos que habían estado en seguimiento durante cinco años se objetivó que el 15% aumentaron su tamaño, el 19% disminuyeron su tamaño y el resto se mantuvieron estables clínicamente. De los 5 pacientes que en el seguimiento desarrollaron carcinoma (0.3%), 2 eran también microcarcinomas, otro fue de nueva aparición y en otros dos casos, hubo un cambio en las características ecográficas a los 2-4 años de seguimiento, lo que enfatiza la seguridad del seguimiento ecográfico y la poca agresividad de los nódulos tiroideos en general<sup>11</sup>.



Se acepta que las características ecográficas del nódulo son el mejor parámetro para decidir realizar PAAF, mientras que el crecimiento de nódulos no alcanza un valor predictivo suficiente<sup>12</sup>.

Desde las guías publicadas en 2015 por la Asociación Americana de Tiroides, se recomienda la realización de PAAF no sólo en función del tamaño del nódulo, sino también dependiendo de las características ecográficas<sup>13</sup>.

Para resumir, en nuestro estudio y acorde a los estudios publicados hasta ahora se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre malignidad y nódulo sólido, hipoeogenicidad, márgenes irregulares y microcalcificaciones pero no entre malignidad y número de nódulos o el tamaño.

Como punto fuerte de nuestro trabajo, tenemos el diagnóstico anatomopatológico de todos los nódulos, ya que se incluyeron sólo aquellos intervenidos y por tanto podemos valorar de forma precisa el valor predictivo negativo (VPN), la sensibilidad (S) y la especificidad €, a diferencia de aquellos estudios que se basan en el seguimiento, ya que estos cánceres son de crecimiento lento y no podemos asegurar que sean benignos sólo por el aspecto ecográfico o la citología<sup>10</sup>.

Por el contrario y en discordancia al resto de publicaciones hasta ahora descritas, un 26.1% de los pacientes clasificados como TIRADS-2 tuvieron un resultado anatomopatológico de malignidad.

Este resultado lo hemos atribuido a varios motivos; en primer lugar, el 26.1% de los TIRADS-2 que se asociaron a malignidad se correspondía a 6 pacientes de los cuales<sup>5</sup> tenían resultado histopatológico de microcarcinoma papilar y se habían intervenido quirúrgicamente por crecimiento de bocio multinodular. Esto es conocido ya que está descrito que un 4-10% de los pacientes con bocios nodulares pueden mostrar microcarcinomas en las autopsias<sup>14</sup>. Estos microcarcinomas, detectados en nuestro estudio gracias a que todos los pacientes tenían estudio histológico, podrían pasar desapercibidos en estudios que valoran el TIRADS únicamente en función del crecimiento y la citología. Como ya se ha comentado esto ocurre en otros estudios similares al nuestro también<sup>10</sup>.

En segundo lugar consideramos que esta discordancia se debe a la falta de experiencia en el empleo de este sistema ya que la reclasificación de los nódulos con el sistema TIRADS no fue realizada por los el Servicio de Radiodiagnóstico sino por el Servicio de Endocrinología de acuerdo a las características ecográficas especificadas por los radiólogos en sus informes. Es conocido que hay una gran variabilidad interobservador, mayor cuanto menor es el tamaño del nódulo y mayor el TIRADS<sup>10,15,16</sup> mencionar que la clasificación TIRADS se ha realizado a posteriori y con imágenes estáticas sobre él ya que cuando se realizaron las ecografías de estos pacientes aún no se había implantado este método en nuestro hospital y que no disponemos de elastografía que en algunos estudios aumenta la sensibilidad del TIRADS<sup>17</sup>.

En discordancia a otros estudios publicados, no encontramos relación estadísticamente significativa entre malignidad y vascularización central o diámetro anteroposterior mayor que el transversal. Consideramos que esta falta de significación estadística se debe a que el Servicio de Radiodiagnóstico sólo describió la presencia y el tipo de vascularización en 15 de los 165 pacientes y no en todos los pacientes describían

todos los diámetros del nódulo. Las nuevas guías Europeas que utilizan la clasificación EU-TIRADS, no consideran ya la vascularización del nódulo en los parámetros definitorios de malignidad por la gran variabilidad interobservador<sup>17,18</sup>.

Unas de las variables ecográficas con más especificidad para malignidad son las microcalcificaciones y los márgenes irregulares y en nuestro estudio han sido las dos variables con especificidad más alta.

Pese a todas las limitaciones comentadas, se ha obtenido una buena significación en los resultados.

Esto nos permite imaginar que un estudio basado en la clasificación TIRADS realizada directamente por nuestros radiólogos especialistas sobre las imágenes ecográficas, obtendría una significación estadística aún mayor, mejorando su sensibilidad y valor predictivo negativo, que en definitiva es lo que buscamos para mejorar una técnica de screening. Así mismo, la clasificación TIRADS, incluso la nueva clasificación EUTIRADS de las Guías clínicas Europeas de 2017<sup>17</sup>, contribuirán no sólo a homogenizar criterios diagnósticos y mejorar las técnicas de screening de patología nodular maligna, sino que también supondrán hablar el mismo léxico entre diferentes médicos y especialistas que realizan ecografía tiroidea, así como seleccionar los pacientes a los que se realizará de forma selectiva la punción (PAAF) para gestionar mejor los recursos disponibles.

## Conclusión

Tanto el TIRADS como algunas características ecográficas son útiles para identificar nódulos sugerentes de malignidad. El empleo sistemático del TIRADS en la práctica diaria ayudaría a homogenizar descripciones ecográficas y seleccionar a los pacientes candidatos a PAAF para optimizar los recursos disponibles.

## Referencias

- López Vidaur Franco I, Carrero Álvaro J, Rozas Gómez I, Armendariz Blanco L. I, García Hernando T. M. Utilidad del sistema de clasificación TI-RADS en el manejo del nódulo tiroideo. *10.1594/seram2014/S-1170*.
- Yajaira Zerpa M.A, Vergel J.A, Gil V. Guía Práctica para diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. *ENDO-MER. Rev. Venez. Endocrinol Metab 2013; 11(2): 95-101*.
- Manso García S, Velasco Marcos M.J. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos. *Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. Elsevier 2015; 57(3): 248-258*.
- Manes M. L. Correlación entre la clasificación TIRADS y el resultado de la PAAF en un grupo de pacientes que concurren a la Fundación Médica de Río Negro y Neuquén. *Cipolletti Río Negro.2013*.
- Fernández Sánchez 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 Rev Argent Radiol. 2014; 78(3):138-148*.
- Naren Satya Srinivas M, Amogh VN, Munnangi Satya Gautam, Iwala Sai Prathyusha, Vikram N. R et al. A prospective Study to Evaluate the Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System in differentiation between benign and malignant Thyroid Lesions. *J Clin Imaging Sci. 2016 Feb 26; 6:5. doi: 10.4103/2156-7514.177551*.
- Jing Zhang, Bo- Ji Liu, Hui-Xiong Xu, Jun – Mei Xu, Yi- Feng Zhang et al. Prospective validation of fan ultrasound – based thyroid Imaging reporting and data system (TIRADS) on 3980 thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med. 2015 Apr 15; 8(4): 5911-5917*.
- Hee Jung Moon, MD, PhD Eun-Kyung Kim, MD, PhD Jung HyunYoon, MD Jin Young Kwak, MD, PhD. Malignancy risk stratification in Thyroid nodules with non diagnostic results at cytologic examination: Combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and the Bethesda System. *Radiology. 2015; 274(1): 287-295*.
- Chandramohan A, Khurana A, Pushpa B T, Manipadam MT, Naik D, Thomas

## ARTÍCULO ORIGINAL

- N, Abraham D, Paul MJ. Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice? *Indian J Radiol Imaging* 2016; 26: 145-52.
10. Shih-Ping Cheng, MD, PhD, Jie-Jen Lee, MD, PhD, Jiun-Lu Lin, MD, Shih-Ming Chuang, MD, Ming-Nan Chien, MD, Chien-Liang Liu, MD. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS). January 2012. DOI 10.1002/hed.22985.
  11. Kenneth D, Burman MD and Leonard Wartofsky MD, Thyroid Nodules. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2347-56. DOI 10.1056/NEJMcp1415786.
  12. Calsolari MR, Pedro Wesley R. What Is the Best Criterion for Repetition of Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology? *THYROID* 2015; 25(10).DOI: 10.1089/thy.2015.0253.
  13. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
  14. Gharib. Epidemiology of thyroid Nodules. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and metabolism*. 2008; 22(6): 901-911.
  15. Wei X1, Li Y, Zhang S, Gao M. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in the diagnostic value of thyroid nodules: a systematic review. *Tumour Biol*. 2014 Jul; 35(7): 6769-76. doi: 10.1007/s13277-014-1837-9. Epub 2014 Apr 11.
  16. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013 oct 24; 8(10):e77927. doi: 10.1371/journal.pone.0077927. eCollection 2013.
  17. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013 apr 15; 168(5): 649-655. doi: 10.1530/EJE-12-0936. Print 2013 May
  18. Gilles Russ, Steen J. Bonnema, Murat Faik Erdogan, Cosimo Durante, Rose Ngu, Laurence Leenhardt. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225-237.
  19. Franklin N. Tessler, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587-595.