

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II**

LAȚIA MONICA



TEZĂ DE DOCTORAT

**METODE DIAGNOSTICE
ÎN CANCERE TIROIDIENE RARE**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. STOIAN DANA

REZUMAT

**Timișoara
2026**

PARTEA GENERALĂ

Nodulii tiroidieni reprezintă o constatare clinică frecventă, detectată din ce în ce mai des datorită utilizării pe scară largă a ultrasonografiei de înaltă rezoluție. Deși majoritatea sunt benigne, principala provocare diagnostică rămâne diferențierea preoperatorie între leziunile benigne și malignitatea tiroidiană. Ecografia convențională (US) este metoda imagistică de primă linie, permițând evaluarea morfologiei nodulare, a ganglionilor limfatici cervicali și stratificarea riscului conform sistemelor ACR TIRADS sau EU-TIRADS. Totuși, US prezintă limitări în situații complexe, precum citologia nedeterminată, tiroidita cronică autoimună (TCA) și subtipurile rare de cancer tiroidian.

Elastografia reprezintă o tehnică complementară care evaluează rigiditatea tisulară, pornind de la faptul că țesutul malign sau fibrotic este mai puțin elastic decât parenchimul normal. Elastografia strain (SE) oferă informații calitative sau semi-cantitative, iar elastografia shear-wave (SWE) măsurători cantitative exprimate în kilopascali. Integrată cu US în modul B, elastografia poate crește acuratețea diagnostică și susține decizii clinice individualizate.

O limitare importantă a elastografiei este TCA, unde fibroza și inflamația cresc rigiditatea de fond și pot interfera cu evaluarea nodulilor. De asemenea, nodulii Bethesda IV reprezintă un subgrup citologic dificil, cu risc variabil de malignitate și risc de supratratament. În aceste contexte, evaluarea rigidității poate contribui la rafinarea stratificării riscului.

Cancerle tiroidiene rare adaugă complexitate suplimentară. Carcinomul medular tiroidian (MTC) este dificil de identificat prin US, având caracteristici adesea nespecifice și sensibilitate limitată în sistemele de stratificare a riscului. Varianta sclerozantă difuză a carcinomului papilar tiroidian (DSV-PTC), caracterizată prin afectare difuză și metastaze precoce, poate mima TCA. În aceste situații, o abordare multiparametrică care combină US în mod B, Doppler și SWE poate îmbunătăți recunoașterea preoperatorie, în special în parenchimul difuz modificat.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVE GENERALE

Partea specială a prezentei teze cuprinde patru studii originale consecutive, care urmăresc elucidarea rolului tehnicilor US avansate—în special SE și SWE—în evaluarea malignităților tiroidiene cu dificultate diagnostică crescută. Obiectivul general este de a evalua contribuția elastografiei și a US multiparametrice la îmbunătățirea stratificării riscului preoperator în cancerle tiroidiene rare și în scenarii clinice caracterizate prin incertitudine diagnostică crescută. Împreună, aceste aspecte susțin necesitatea unor strategii diagnostice avansate, bazate pe US multiparametric, în cancerle tiroidiene rare și în contexte marcate de complexitate diagnostică.

Cele patru studii au fost concepute cu următoarele obiective specifice:

- Evaluarea acurateței diagnostice a 2D-SWE în nodulii tiroidieni dezvoltați în contextul TCA, cu accent deosebit pe măsura în care fibroza inflamatorie de fond influențează diferențierea bazată pe rigiditate între leziunile benigne și cele maligne.
- Determinarea valorii diagnostice suplimentare a elastografiei în nodulii tiroidieni clasificați ca Bethesda IV, utilizând corelația histopatologică drept standard de referință, și evaluarea

dacă parametrii de rigiditate pot îmbunătăți predicția malignității în acest subgrup citologic nedeterminat.

- Analiza caracteristicilor elastografice ale MTC și investigarea dacă evaluarea rigidității oferă un beneficiu diagnostic incremental față de sistemele convenționale de stratificare a riscului bazate pe US.
- Definirea fenotipului US multiparametric al DSV-PTC, cu scopul de a facilita identificarea sa preoperatorie ca entitate malignă rară și atipică.

În ansamblu, aceste obiective urmează o progresie conceptuală structurată—de la factori inflamatori confuzivi și indeterminare citologică la malignități tiroidiene rare, biologic distincte—abordând astfel provocările diagnostice în contexte clinice din ce în ce mai specifice și complexe.

2. STUDIUL I – ELASTOGRAFIA SHEAR-WAVE ÎN NODULII TIROIDIENI PE FOND DE TIROIDITĂ AUTOIMUNĂ: PERFORMANȚĂ DIAGNOSTICĂ ȘI CONSIDERAȚII PRIVIND RIGIDITATEA DE FOND

2.1. SCOPUL CERCETĂRII

Scopul acestui studiu a fost evaluarea performanței diagnostice a elastografiei shear-wave bidimensionale (2D-SWE) în diferențierea nodulilor tiroidieni benigni de cei maligni la pacienții cu TCA. Un accent deosebit a fost pus pe determinarea măsurii în care fibroza inflamatorie de fond, cunoscută pentru creșterea rigidității tiroidei, influențează fiabilitatea evaluării malignității bazate pe rigiditate. Studiul abordează o limitare clinică importantă a elastografiei în contextul bolii tiroidiene autoimune.

2.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu observațional retrospectiv a inclus 130 de noduli tiroidieni identificați la pacienți diagnosticați cu TCA, evaluați între ianuarie 2022 și iunie 2024 într-un centru de endocrinologie specializat. Toți pacienții au fost supuși examinării US convenționale și evaluării prin 2D-SWE utilizând un sistem de înaltă rezoluție (Aixplorer Mach 30).

Criteriile de includere au presupus un diagnostic confirmat de TCA pe baza caracteristicilor US și a prezenței anticorpilor anti-tiroidieni pozitivi, precum și existența a cel puțin unui nodul tiroidian cu indicație de tratament chirurgical. Au fost incluși exclusiv nodulii cu confirmare histopatologică disponibilă, examenul histopatologic fiind considerat standardul de aur pentru diagnostic.

Evaluarea US convențională a inclus caracterizarea nodulilor conform sistemelor consacrate de stratificare a riscului, în timp ce SWE a furnizat evaluarea cantitativă a rigidității tisulare prin parametri precum mean elasticity index (E_{mean}), maximum elasticity index (E_{max}) și raportul de rigiditate nodul-parenchim. Măsurătorile au fost efectuate utilizând protocoale standardizate de achiziție, cu determinări repetate multiple pentru a asigura reproductibilitatea.

Analiza statistică a inclus comparații între nodulii benigni și cei maligni utilizând teste neparametrice, precum și analiza curbelor receiver operating characteristic (ROC) pentru determinarea performanței diagnostice și a valorilor optime de cut-off pentru parametrii elastografici.

2.3. REZULTATE

Dintre cei 130 de noduli tiroidieni incluși în studiu, 39 (30%) au fost confirmați ca maligni și 91 (70%) ca benigni pe baza examinării histopatologice, utilizată drept standard de referință. Caracteristicile demografice și biochimice ale pacienților nu au diferit semnificativ între cele două grupuri, incluzând vârsta, distribuția pe sexe, funcția tiroidiană și nivelurile de anticorpi, indicând un profil de bază comparabil.

Evaluarea US convențională a evidențiat diferențe semnificative între nodulii benigni și cei maligni în ceea ce privește scorurile de stratificare a riscului, categoriile cu risc mai înalt fiind mai frecvent asociate cu malignitatea. Cu toate acestea, parametrii elastografici au demonstrat o putere discriminatorie superioară.

Analiza cantitativă SWE a evidențiat valori semnificativ mai mari ale rigidității în nodulii maligni comparativ cu cei benigni pentru toți parametrii evaluați. Mean elasticity index (E mean) a fost semnificativ crescut în leziunile maligne (medie 47.2 kPa) comparativ cu nodulii benigni (medie 18.1 kPa), cu semnificație statistică puternică ($p < 0.0001$). În mod similar, valorile maximum elasticity index (E max) au fost mai mari în nodulii maligni (75 kPa vs. 26.2 kPa, $p < 0.0001$). Raportul de rigiditate nodul-parenchim a evidențiat, de asemenea, diferențe semnificative, susținând suplimentar rolul evaluării rigidității relative.

Analiza curbelor ROC a confirmat performanța diagnostică ridicată a parametrilor SWE. Dintre aceștia, E mean s-a evidențiat ca cel mai fiabil indicator, atingând o arie de sub curbă (AUC) de 0.907. La o valoare optimă de cut-off de 30.5 kPa, E mean a demonstrat o sensibilitate de 87.2%, o specificitate de 84.6% și o valoare predictivă negativă (NPV) de 93.9%, indicând o capacitate crescută de excludere corectă a malignității.

În mod notabil, indicii de elasticitate ai parenchimului tiroidian înconjurător nu au diferit semnificativ între grupurile benign și malign, în ciuda faptului că toți pacienții prezentau TCA. Acest rezultat sugerează că, deși TCA crește rigiditatea globală a tiroidei, nu maschează diferențele relative de rigiditate între nodulii benigni și cei maligni.

Per ansamblu, toți parametrii elastografici au depășit ca performanță sistemele convenționale de stratificare a riscului bazate pe US în ceea ce privește acuratețea diagnostică, susținând valoarea adăugată a SWE în acest context clinic.

2.4. DISCUȚII

Acest studiu furnizează dovezi importante că 2D-SWE își menține o acuratețe diagnostică ridicată în evaluarea nodulilor tiroidieni chiar și în contextul dificil al TCA. Prezența TCA a fost considerată în mod tradițional o limitare majoră pentru tehnicile elastografice, din cauza infiltratului inflamator difuz și a fibrozei, care cresc rigiditatea de bază a tiroidei și pot reduce teoretic contrastul dintre leziunile benigne și cele maligne.

Cu toate acestea, rezultatele prezente demonstrează că această limitare poate fi mai puțin semnificativă clinic decât se presupunea anterior. Deși TCA determină o creștere generalizată a rigidității parenchimului, acest efect pare relativ uniform și nu interferează semnificativ cu detectarea diferențelor focale de rigiditate la nivelul nodulilor tiroidieni. Absența diferențelor semnificative în elasticitatea parenchimului între grupurile benign și malign susține suplimentar ideea că rigiditatea nodulară rămâne un marker independent și fiabil al malignității.

Separarea clară a valorilor de elasticitate între nodulii benigni și cei maligni evidențiază robustețea SWE ca instrument diagnostic. În mod particular, performanța superioară a mean elasticity index (E mean) sugerează că media mai multor măsurători oferă o evaluare mai stabilă și mai reprezentativă a rigidității tisulare comparativ cu valorile maxime, care pot fi mai susceptibile la artefacte sau heterogenitate focală.

Un alt aspect important al acestui studiu este demonstrarea faptului că parametrii SWE depășesc performanța sistemelor convenționale de stratificare a riscului bazate pe US. Deși US în scala gri rămâne esențial pentru evaluarea morfologică, acuratețea sa diagnostică este limitată de suprapunerea caracteristicilor între nodulii benigni și cei maligni, în special în condiții inflamatorii. Adăugarea evaluării cantitative a rigidității oferă informații complementare care cresc încrederea diagnostică globală.

Din perspectivă clinică, valoarea predictivă negativă ridicată a SWE este deosebit de relevantă. La pacienții cu TCA, unde atât rezultatele imagistice, cât și cele citologice pot fi dificil de interpretat, o metodă fiabilă de excludere a malignității poate reduce semnificativ intervențiile chirurgicale inutile. Acest aspect este deosebit de important în contextul creșterii ratei de detecție a nodulilor și al necesității unor strategii de management mai conservatoare și personalizate.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu și extind cercetările anterioare privind elastografia în nodulii tiroidieni, susținând integrarea acesteia în practica clinică de rutină. În plus, studiul contribuie specific la înțelegerea rolului elastografiei în boala tiroidiană autoimună, un domeniu în care dovezile au fost relativ limitate și uneori contradictorii.

Totuși, trebuie recunoscute anumite limitări. Designul retrospectiv și desfășurarea într-un singur centru pot limita generalizarea rezultatelor, iar includerea exclusivă a nodulilor tratați chirurgical poate introduce un bias de selecție către leziuni cu risc mai înalt. În pofida acestor limitări, rezultatele consistente și semnificative statistic susțin robustețea SWE în acest context.

2.5. CONCLUZII

2D-SWE reprezintă o metodă fiabilă și precisă pentru diferențierea nodulilor tiroidieni benigni de cei maligni la pacienții cu TCA. În ciuda prezenței fibrozei de fond și a creșterii rigidității parenchimului, SWE își menține o performanță diagnostică ridicată, mean elasticity index evidențiindu-se ca cel mai robust parametru. Rezultatele sugerează că modificările inflamatorii nu compromit semnificativ evaluarea malignității bazate pe rigiditate la nivel nodular.

Aceste date susțin utilizarea SWE ca instrument complementar valoros al US convenționale în evaluarea nodulilor tiroidieni în TCA, contribuind la îmbunătățirea stratificării riscului și la luarea unor decizii clinice mai informate. În plus, NPV ridicată a SWE poate contribui la reducerea intervențiilor chirurgicale inutile în această populație de pacienți.

3. STUDIUL II – IMPACTUL ELASTOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL NODULILOR TIROIDIENI BETHESDA IV: CORELAȚIE CU HISTOPATOLOGIA

3.1. SCOPUL CERCETĂRII

Scopul acestui studiu a fost evaluarea valorii diagnostice a elastografiei în nodulii tiroidieni clasificați ca Bethesda IV (neoplasm follicular / suspiciune de neoplasm follicular) la puncția aspirativă cu ac fin (FNA). Studiul a urmărit în mod specific determinarea dacă evaluarea rigidității

poate îmbunătăți predicția malignității în acest subgrup citologic nedeterminat și poate reduce intervențiile chirurgicale inutile prin rafinarea stratificării riscului preoperator.

3.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu retrospectiv a inclus 97 de pacienți diagnosticați cu noduli tiroidieni Bethesda IV la FNA, evaluați pe o perioadă de zece ani (2013–2023) într-un centru de endocrinologie specializat. Toți pacienții au fost supuși evaluării preoperatorii prin US convențional și examinare elastografică, urmate de intervenție chirurgicală cu examinare histopatologică, aceasta fiind utilizată drept standard de referință.

Evaluarea US convențională a inclus analiza caracteristicilor de risc înalt consacrate, precum hipoecogenitatea, marginile neregulate, microcalcificările, forma mai înaltă decât lată și prezența ganglionilor limfatici suspecți. Fiecare nodul a fost, de asemenea, clasificat conform American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TIRADS).

Evaluarea elastografică a fost realizată utilizând atât SE, cât și 2D-SWE, în funcție de echipamentul disponibil. Evaluarea calitativă a inclus sisteme de scor de elasticitate (pe o scală cu 4 puncte), în timp ce măsurătorile cantitative SWE au furnizat valori ale rigidității exprimate în kilopascali (kPa). Rigiditatea crescută a fost considerată sugestivă pentru malignitate.

Analiza statistică a inclus corelația între rezultatele imagistice și cele histopatologice, cu calculul indicatorilor de performanță diagnostică, inclusiv sensibilitate, specificitate și valori predictive atât pentru US convențional, cât și pentru parametrii elastografici.

3.3. REZULTATE

Analiza histopatologică a evidențiat că 32 dintre cei 97 de noduli (33%) au fost maligni, în timp ce 65 (67%) au fost benigni, confirmând riscul heterogen de malignitate asociat leziunilor Bethesda IV. În cadrul grupului benign, o proporție semnificativă a fost reprezentată de non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP), subliniind suplimentar dificultatea diferențierii preoperatorii.

US convențională a identificat mai multe caracteristici semnificativ asociate cu malignitatea. Microcalcificările ($p = 0.007$), hipoecogenitatea și marginile neregulate ($p = 0.006$) au fost observate mai frecvent în nodulii maligni. Cu toate acestea, aceste caracteristici au demonstrat o sensibilitate și specificitate limitate, evidențiind limitările cunoscute ale US în mod B în evaluarea nodulilor de tip folicular.

Evaluarea elastografică a demonstrat că rigiditatea crescută este semnificativ asociată cu malignitatea. Nouăsprezece dintre cei 32 de noduli maligni (aproximativ 59%) au prezentat rigiditate crescută la elastografie ($p = 0.0002$). Atunci când elastografia a fost integrată cu caracteristicile US convenționale și clasificarea ACR TIRADS, performanța diagnostică s-a îmbunătățit semnificativ.

Abordarea combinată a atins o sensibilitate de 90.62% în detectarea nodulilor maligni, semnificativ mai mare comparativ cu US convențional utilizat izolat ($p = 0.006$). Acest rezultat sugerează că evaluarea rigidității oferă informații complementare care cresc valoarea predictivă a criteriilor imagistice existente.

În pofida acestor îmbunătățiri, o proporție dintre nodulii maligni nu a prezentat rigiditate crescută, reflectând limitările cunoscute ale elastografiei, în special în leziunile cu arhitectură foliculară, care pot avea un profil de rigiditate mai scăzut sau heterogen.

3.4. DISCUȚII

Nodulii tiroidieni Bethesda IV reprezintă o provocare majoră diagnostică și terapeutică din cauza caracteristicilor citologice indeterminate și a riscului variabil de malignitate. Ghidurile actuale de management recomandă frecvent intervenția chirurgicală sau testarea moleculară; cu toate acestea, o proporție semnificativă a acestor noduli este, în final, benignă, expunând pacienții la intervenții chirurgicale inutile și la riscurile asociate.

Studiul de față demonstrează că elastografia oferă informații suplimentare valoroase în acest context prin evaluarea rigidității tisulare, un parametru asociat transformării maligne. Integrarea rezultatelor elastografice cu US convențional și scorul ACR TIRADS îmbunătățește semnificativ sensibilitatea diagnostică, susținând o abordare mai avansată a stratificării riscului preoperator.

Un aspect important evidențiat de rezultate este faptul că rigiditatea nu trebuie interpretată izolat, ci în cadrul unei evaluări multiparametrice. Deși rigiditatea crescută este puternic sugestivă pentru malignitate, nu toți nodulii maligni prezintă această caracteristică. Acest aspect este deosebit de relevant pentru neoplasmele foliculare, care pot să nu prezinte fibroza densă tipic asociată carcinomului papilar și, prin urmare, pot apărea mai „moi” la elastografie.

Prezența NIFTP în grupul benign complică suplimentar interpretarea, deoarece aceste leziuni împărtășesc caracteristici morfologice și, uneori, elastografice cu tumorile maligne. Acest lucru subliniază necesitatea unei abordări diagnostice integrate, care să combine imagistica, citologia și, atunci când este indicat, testarea moleculară.

Din perspectivă clinică, sensibilitatea ridicată obținută prin utilizarea combinată a elastografiei și US convenționale este deosebit de valoroasă pentru reducerea rezultatelor fals negative. Aceasta poate contribui la identificarea pacienților care ar beneficia cel mai mult de tratament chirurgical, reducând în același timp intervențiile inutile în cazurile cu risc scăzut.

Studiul evidențiază, de asemenea, limitările US convenționale utilizate izolat în nodulii Bethesda IV, deoarece caracteristicile morfologice se suprapun frecvent între leziunile benigne și cele maligne. Elastografia adaugă o dimensiune funcțională evaluării imagistice, crescând încrederea diagnostică și susținând un management mai individualizat al pacientului.

Limitările studiului includ designul retrospectiv, utilizarea atât a SE, cât și a SWE (care poate introduce variabilitate), precum și includerea exclusivă a nodulilor tratați chirurgical, ceea ce poate genera un bias de selecție. Cu toate acestea, rezultatele oferă un argument solid pentru integrarea elastografiei în algoritmul diagnostic al nodulilor tiroidieni indeterminați.

3.5. CONCLUZII

Elastografia reprezintă un instrument adjuvant valoros în evaluarea nodulilor tiroidieni cu citologie Bethesda IV, îmbunătățind semnificativ performanța diagnostică a US convenționale atunci când este utilizată într-o abordare multiparametrică. Rigiditatea crescută este asociată cu malignitatea și poate contribui la optimizarea stratificării riscului, în special atunci când este corelată cu caracteristicile US de risc înalt și clasificarea ACR TIRADS.

Deși nu toți nodulii maligni prezintă rigiditate crescută, integrarea elastografiei conduce la o sensibilitate diagnostică mai mare și la îmbunătățirea procesului decizional clinic. Aceste rezultate susțin includerea evaluării rigidității ca parametru suplimentar în evaluarea preoperatorie a nodulilor tiroidieni indeterminați, cu potențialul de a reduce intervențiile chirurgicale inutile și de a optimiza managementul pacienților.

4. STUDIUL III – CARACTERISTICILE ELASTOGRAFICE ȘI STRATIFICAREA RISCULUI ÎN CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN

4.1. SCOPUL CERCETĂRII

Scopul acestui studiu a fost investigarea caracteristicilor elastografice ale MTC și evaluarea dacă aprecierea rigidității utilizând SE și SWE oferă valoare diagnostică suplimentară față de US convențională și sistemele de stratificare a riscului. Studiul abordează limitările cunoscute ale US în detectarea MTC și explorează rolul potențial al elastografiei în îmbunătățirea diagnosticului preoperator, în special în cazurile cu caracteristici morfologice atipice sau nespecifice. De asemenea, își propune să clarifice dacă rigiditatea poate reprezenta un biomarker imagistic complementar în acest subtip tumoral biologic distinct.

4.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu observațional retrospectiv a inclus 20 de pacienți cu MTC confirmat histopatologic, evaluați între 2013 și 2024 într-un centru de endocrinologie specializat. Toți pacienții au fost supuși evaluării preoperatorii prin US convențională și examinare elastografică utilizând fie SE, fie 2D-SWE. Au fost incluși doar nodulii cu date imagistice și histopatologice complete, iar leziunea corespunzătoare diagnosticului patologic final a fost inclusă în studiu.

Evaluarea US convențională a inclus analiza detaliată a caracteristicilor nodulare (dimensiune, ecogenitate, margini, calcificări, vascularizație) și clasificarea conform EU-TIRADS. Implicarea ganglionilor limfatici cervicali a fost, de asemenea, evaluată prin examinarea sistematică a compartimentelor cervicale centrale și laterale.

Evaluarea elastografică a inclus aprecierea calitativă prin scoruri de elasticitate (ES) în SE și măsurători atât calitative, cât și cantitative în 2D-SWE, incluzând mean elasticity index (E mean) și maximum elasticity index (E max), exprimate în kPa. Măsurătorile au fost realizate utilizând protocoale standardizate, cu înregistrări multiple pentru asigurarea fiabilității. Rigiditatea crescută (E mean > 30.5 kPa sau ES crescut) a fost considerată sugestivă pentru malignitate.

Au fost analizați, de asemenea, parametri suplimentari precum nivelurile serice de calcitonină, dimensiunea tumorală și statusul ganglionilor limfatici. Analiza statistică a inclus testarea corelațiilor între parametrii elastografici și caracteristicile clinice sau patologice, cu scopul identificării unor posibile asocieri între rigiditate și comportamentul tumoral.

4.3. REZULTATE

Lotul de studiu a inclus 20 de noduli MTC confirmați histopatologic. Stratificarea riscului bazată pe US convențională a clasificat doar 60% dintre noduli ca fiind cu risc înalt (EU-TIRADS 5), confirmând sensibilitatea limitată a sistemelor bazate pe US în detectarea MTC.

Evaluarea elastografică a evidențiat faptul că majoritatea nodulilor MTC au prezentat rigiditate crescută. În SE, scorul mediu de elasticitate (ES) a fost de 3.2, cu 55% dintre noduli clasificați ca ES 4 (rigiditate crescută) și 20% ca ES 3, indicând că majoritatea leziunilor au fost încadrate în categoria de risc înalt pe baza evaluării calitative.

Analiza cantitativă prin 2D-SWE a susținut aceste rezultate, 87.5% dintre noduli depășind valoarea de cut-off predefinită de 30.5 kPa pentru E mean, indicând rigiditate crescută în majoritatea cazurilor. Aceste rezultate contrazic ipoteza tradițională conform căreia nodulii MTC sunt predominant moi și dificil de identificat prin tehnici elastografice.

Analiza corelațiilor a evidențiat o asociere pozitivă moderată între nivelurile serice de calcitonină și dimensiunea tumorală ($r = 0.52$, $p = 0.018$), precum și între ES și dimensiunea tumorală ($r = 0.48$, $p = 0.034$), sugerând că tumorile de dimensiuni mai mari tind să prezinte rigiditate mai crescută. Cu toate acestea, nu s-a identificat o corelație semnificativă între nivelurile de calcitonină și rigiditatea elastografică ($r = 0.07$, $p = 0.768$), indicând faptul că activitatea biochimică și proprietățile mecanice reflectă aspecte diferite ale biologiei tumorale.

Nodulii asociați cu ganglioni limfatici cervicali suspecti au avut tendința de a prezenta valori mai mari ale rigidității (atât E mean, cât și scorurile de elasticitate), deși această tendință nu a atins semnificație statistică, probabil din cauza dimensiunii reduse a lotului.

În ansamblu, elastografia a demonstrat o sensibilitate mai mare în identificarea nodulilor MTC comparativ cu stratificarea riscului bazată pe US convențională, susținând rolul său complementar în evaluarea preoperatorie.

4.4. DISCUȚII

MTC reprezintă o entitate clinică și biologică distinctă, care ridică frecvent dificultăți diagnostice datorită caracteristicilor US variabile și uneori atipice. Spre deosebire de carcinomul papilar tiroidian (PTC), MTC nu prezintă frecvent caracteristici clasice de risc înalt și poate fi subclasificat de sistemele convenționale de stratificare a riscului, ceea ce poate conduce la întârzierea diagnosticului.

Rezultatele acestui studiu oferă perspective importante asupra rolului elastografiei în acest context. Contrar ipotezelor anterioare conform cărora nodulii MTC sunt frecvent moi datorită conținutului bogat în amiloid și gradului mai redus de fibroză, datele actuale demonstrează că majoritatea leziunilor MTC prezintă rigiditate crescută atât în SE, cât și în SWE. Acest lucru sugerează că rigiditatea poate rămâne un marker relevant al malignității în MTC, deși determinanții săi pot diferi față de cei din cancerelor tiroidiene diferențiate.

Discrepanța dintre așteptările tradiționale și tiparele de rigiditate observate evidențiază complexitatea biologiei tumorale în MTC. Factori precum compoziția stromală, densitatea celulară și prezența depozitelor de amiloid pot influența variabil măsurătorile elastografice, generând profile de rigiditate heterogene. Cu toate acestea, predominanța rigidității crescute observată în acest studiu susține utilitatea elastografiei ca metodă adjuvantă față de caracteristicile US tipice de risc înalt.

În mod important, elastografia a demonstrat o sensibilitate superioară comparativ cu stratificarea riscului bazată pe US convențională, care nu a reușit să clasifice un procent semnificativ de noduli MTC ca fiind cu risc înalt. Acest fapt evidențiază limitările sistemelor actuale în detectarea cancerelor tiroidiene non-papilare și subliniază necesitatea unor instrumente diagnostice complementare.

Lipsa corelației între nivelurile de calcitonină și rigiditatea elastografică subliniază faptul că markerii biochimici și cei imagistici oferă informații distincte, dar complementare. În timp ce calcitonina rămâne esențială pentru diagnostic și monitorizare, elastografia poate contribui la evaluarea imagistică a riscului și la selecția nodulilor pentru FNA.

Din perspectivă clinică, integrarea elastografiei în evaluarea US de rutină poate îmbunătăți detectarea MTC, în special în cazurile în care aspectul imagistic convențional este neconcludent. Cu toate acestea, elastografia nu trebuie să înlocuiască metodele diagnostice consacrate, precum determinarea calcitoninei sau FNA, ci să fie integrată într-o abordare multiparametrică.

Studiul este limitat de dimensiunea redusă a lotului și de designul retrospectiv, limitări inerente în investigarea malignităților rare precum MTC. În ciuda acestora, tendința consistentă către rigiditate crescută susține necesitatea unor studii suplimentare pe loturi mai mari, prospective și multicentrice.

4.5. CONCLUZII

Evaluarea elastografică utilizând SE și SWE oferă informații suplimentare valoroase în evaluarea MTC, demonstrând că majoritatea nodulilor MTC prezintă rigiditate crescută. Aceste rezultate contrazic percepția tradițională conform căreia MTC este predominant moale și evidențiază rolul potențial al elastografiei în îmbunătățirea detectării preoperatorii.

În combinație cu US convențională, elastografia crește sensibilitatea diagnostică și contribuie la o stratificare mai precisă a riscului, în special în cazurile cu caracteristici imagistice neconcludente. Deși elastografia nu poate înlocui markerii biochimici precum calcitonina sau evaluarea citologică, aceasta reprezintă un instrument complementar util într-o abordare diagnostică multiparametrică. Sunt necesare studii prospective suplimentare pentru validarea pragurilor de rigiditate și optimizarea integrării elastografiei în practica clinică pentru MTC.

5. STUDIUL IV – EVALUAREA ECOGRAFICĂ MULTIPARAMETRICĂ A VARIANTEI SCLEROZANTE DIFUZE A CARCINOMULUI PAPILAR TIRODIAN

5.1. SCOPUL CERCETĂRII

Scopul acestui studiu a fost caracterizarea caracteristicilor US multiparametrice ale DSV-PTC și identificarea unor tipare imagistice care pot facilita recunoașterea sa preoperatorie. Un accent deosebit a fost pus pe evaluarea contribuției SWE în detectarea afectării maligne în cadrul unui parenchim tiroidian difuz modificat, în special în cazurile asociate cu TCA.

5.2. MATERIALE ȘI METODE

Această serie de cazuri descriptivă retrospectivă a inclus șapte pacienți consecutivi cu DSV-PTC confirmat histopatologic, evaluați între ianuarie 2013 și iunie 2025 într-un centru de endocrinologie specializat. Toți pacienții au fost supuși evaluării preoperatorii prin US multiparametric, incluzând US în modul B, evaluare Doppler color și 2D-SWE.

Au fost colectate date clinice și de laborator, incluzând testele funcției tiroidiene și markerii tiroiditei autoimune (anticorpi anti-TPO și anti-Tg). Evaluarea US convențională a fost axată pe morfologia glandei tiroide, ecogenitate, prezența leziunilor focale sau difuze, microcalcificări,

tipare de vascularizație și implicarea ganglionilor limfatici cervicali. Nodulii au fost clasificați conform criteriilor consacrate de stratificare a riscului (EU-TIRADS).

SWE a fost efectuat utilizând protocoale standardizate, furnizând atât evaluare calitativă prin scoruri de elasticitate (ES), cât și măsurători cantitative, incluzând mean elasticity index (E mean) și maximum elasticity index (E max), exprimate în kPa. Regiunile de interes au fost plasate la nivelul celor mai suspecte arii ale țesutului tiroidian sau ale leziunilor focale, evitând artefactele și calcificările.

Rezultatele citologice obținute prin FNA și rapoartele histopatologice detaliate au fost analizate în corelație cu caracteristicile imagistice. Având în vedere natura descriptivă a studiului, datele au fost analizate calitativ, fără aplicarea testelor statistice inferențiale.

5.3. REZULTATE

Studiul a inclus șapte pacienți (cinci femei și doi bărbați) cu o vârstă medie de 28 de ani, reflectând tendința cunoscută a DSV-PTC de a afecta indivizi mai tineri. Dovezi de tiroidită autoimună au fost prezente în trei cazuri, evidențiind asocierea frecventă între DSV-PTC și patologia tiroidiană inflamatorie.

La US convențional, toți pacienții au prezentat caracteristici de risc înalt, nodulii fiind clasificați în categoria de risc înalt (TIRADS 5). Leziunile au fost predominant solide și marcat hipoecogene, frecvent cu margini slab delimitate sau neregulate. Microcalcificările au fost identificate în șase din șapte cazuri (86%), iar un tipar difuz caracteristic de tip „snowstorm”, constând în numeroase focare ecogene punctiforme fără umbră acustică posterioară, a fost observat în cinci cazuri (71%).

Evaluarea Doppler color a evidențiat vascularizație intranodulară crescută la toți pacienții, cu tipare vasculare haotice în majoritatea cazurilor. Leziunile au fost localizate cel mai frecvent în porțiunile medii și inferioare ale lobilor tiroidieni, cu dimensiuni variind între 0.8 și 2.9 cm. Leziuni bilaterale cu risc înalt au fost identificate la doi pacienți, în timp ce celelalte cazuri au prezentat noduli focali dominanți.

Metastazele ganglionare cervicale au fost confirmate la toți pacienții, ganglionii suspecti fiind identificați preoperator în patru cazuri (47%), cel mai frecvent la nivelul compartimentului central (nivel VI), cu sau fără implicare laterală.

Analiza SWE a evidențiat rigiditate crescută în șase din șapte cazuri, cu valori medii ale elasticității variind între 28 și 173 kPa și valori maxime între 31 și 300 kPa. În două cazuri, elastografia s-a dovedit deosebit de utilă în identificarea unor arii focale de rigiditate crescută în cadrul unui parenchim tiroidian difuz heterogen, facilitând localizarea afectării maligne care era mai puțin clar delimitată la US în modul B.

Per ansamblu, combinația dintre modificările difuze ale parenchimului, microcalcificări, vascularizația crescută și rigiditatea crescută a constituit un tipar imagistic multiparametric distinctiv asociat cu DSV-PTC.

5.4. DISCUȚII

DSV-PTC reprezintă un subtip rar, dar clinic semnificativ, caracterizat prin comportament agresiv, afectare difuză a glandei și o rată crescută de metastaze ganglionare la momentul diagnosticului. Diagnosticul său este deosebit de dificil din cauza suprapunerii caracteristicilor US cu cele ale CAT.

Studiul de față evidențiază valoarea unei abordări US multiparametrice în îmbunătățirea recunoașterii preoperatorii a DSV-PTC. US în modul B utilizată izolat poate fi insuficientă, deoarece aspectul difuz hipoecogen și heterogen al glandei tiroide poate mima modificările inflamatorii, determinând întârzieri diagnostice sau subestimarea extensiei bolii.

Identificarea unor caracteristici specifice, precum tiparul „snowstorm” al microcalcificărilor, afectarea difuză glandulară și vascularizația crescută, oferă indicii diagnostice importante. Cu toate acestea, aceste caracteristici nu sunt complet specifice și pot fi prezente variabil, subliniind necesitatea unor parametri imagistici suplimentari.

SWE oferă un instrument complementar valoros prin evaluarea cantitativă a rigidității tisulare, reflectând fibroza extensivă și caracterul infiltrativ al DSV-PTC. Rigiditatea crescută observată constant în majoritatea cazurilor susține rolul său ca marker de malignitate, chiar și în prezența modificărilor inflamatorii difuze. În mod important, elastografia s-a dovedit deosebit de utilă în identificarea ariilor focale maligne în cadrul unui parenchim difuz modificat, situație în care US convențional poate eșua în delimitarea clară a marginilor tumorale.

Asocierea dintre DSV-PTC și TCA complică suplimentar diagnosticul, deoarece ambele condiții pot prezenta caracteristici imagistice similare. În acest context, elastografia adaugă o dimensiune funcțională evaluării imagistice, facilitând diferențierea între modificările inflamatorii difuze și infiltrarea malignă focală.

Din perspectivă clinică, identificarea precoce și precisă a DSV-PTC este esențială, având în vedere natura sa agresivă și probabilitatea crescută de implicare ganglionară. Integrarea elastografiei în evaluarea US multiparametrică poate îmbunătăți încrederea diagnostică și poate ghida managementul chirurgical adecvat, inclusiv extinderea disecției ganglionare.

Limitările studiului includ dimensiunea redusă a lotului, inerentă rarității acestei variante, și designul descriptiv fără analiză statistică inferențială. Cu toate acestea, consistența rezultatelor imagistice între cazuri susține validitatea tiparelor observate și oferă informații valoroase pentru practica clinică.

5.5. CONCLUZII

DSV-PTC prezintă un profil US multiparametric caracteristic, care combină afectarea difuză a parenchimului, microcalcificările, vascularizația crescută și, frecvent, rigiditatea crescută la SWE. Aceste caracteristici, deși uneori se suprapun cu cele ale tiroiditei autoimune, pot fi integrate pentru a îmbunătăți recunoașterea preoperatorie a acestei entități rare și agresive.

SWE oferă informații complementare importante, în special în identificarea afectării maligne focale în cadrul unui țesut tiroidian difuz modificat. Integrată într-o abordare imagistică multiparametrică alături de US convențională și evaluarea citologică, elastografia crește acuratețea diagnostică și susține o planificare chirurgicală mai adecvată. Aceste rezultate evidențiază importanța tehnicilor US avansate în evaluarea cancerelor tiroidiene rare și consolidează rolul imagisticii multiparametrice în abordarea scenariilor diagnostice complexe.

CONCLUZII FINALE

Această cercetare a evaluat rolul US multiparametrice, în special SE și SWE, în evaluarea malignităților tiroidiene caracterizate prin complexitate diagnostică crescută, în care sistemele convenționale de stratificare a riscului bazate pe morfologie prezintă limitări structurale.

Pe parcursul a patru studii originale, elastografia a fost investigată în contexte distincte, dar relevante clinic: tiroidita autoimună, nodulii Bethesda IV, MTC și DSV-PTC. Această abordare reflectă o progresie structurată de la factori inflamatori confuzivi și indeterminare citologică către malignități rare și biologic distincte.

Obiectivele principale au fost evaluarea valorii diagnostice incrementale a evaluării rigidității, definirea limitărilor sale specifice fenotipului tumoral și clarificarea rolului său în cadrul unui model diagnostic multimodal. În ansamblu, rezultatele susțin o utilizare mai nuanțată și fundamentată biologic a tehnicilor US avansate, în care elastografia furnizează informații complementare atunci când este integrată cu imagistica convențională, și nu utilizată ca metodă independentă.

1. TIROIDITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ – ELASTOGRAFIA ÎNTR-UN CONTEXT FIBROTIC

2D-SWE își păstrează utilitatea diagnostică în nodulii dezvoltați în contextul TCA, în ciuda fibrozei inflamatorii difuze. Rigiditatea de fond nu invalidează sistemele de stratificare a riscului bazate pe rigiditate atunci când protocoalele de achiziție și poziționarea regiunilor de interes (ROI) sunt standardizate.

Tiroidita autoimună trebuie considerată un factor confuziv cuantificabil, mai degrabă decât o contraindicație pentru elastografie. În glandele heterogene, în care contrastul în modul B este redus, evaluarea rigidității oferă o discriminare suplimentară între leziunile nodulare benigne și cele maligne.

Este necesară validarea externă pe diferite platforme și în diverse stadii ale bolii, în special în ceea ce privește reproductibilitatea inter-observator și pragurile ajustate în funcție de rigiditatea de fond. Elastografia reprezintă un instrument adjuvant accesibil din punct de vedere tehnic și eficient din punct de vedere al costurilor comparativ cu testarea moleculară, cu condiția asigurării consistenței achiziției și a instruirii operatorilor. Sunt necesare studii suplimentare pentru rafinarea modelelor de interpretare a rigidității în cohortele cu patologie autoimună.

2. NODULII TIROIDIENI BETHESDA IV – RAFINAREA RISCULUI ÎN CONTEXTUL CITOLOGIEI NETEDERMINATE

În nodulii Bethesda IV, elastografia îmbunătățește predicția malignității dincolo de sistemele de stratificare a riscului bazate exclusiv pe US. În această categorie citologică, în care invazia capsulară și vasculară nu pot fi evaluate preoperator, parametrii de rigiditate rafinează suspiciunea și cresc concordanța cu diagnosticul histopatologic definitiv.

Evaluarea rigidității susține un proces decizional chirurgical mai selectiv într-un subgrup istoric asociat cu rate ridicate de tiroidectomie diagnostică. Cu toate acestea, elastografia nu poate diferenția în mod fiabil toate leziunile invazive de cele non-invazive cu arhitectură foliculară, iar interpretarea trebuie să rămână probabilistică.

Integrarea în practica US de rutină este tehnic facilă, însă sunt necesare validări suplimentare ale rezultatelor și comparații cu testarea moleculară. Dezvoltările viitoare ar trebui să vizeze modele multivariabile care să combine morfologia, parametrii de rigiditate și datele moleculare, acolo unde sunt disponibile.

3. CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN: REEVALUAREA PARADIGMEI DE „LEZIUNE MOALE”

O proporție semnificativă de MTC nu îndeplinește criteriile de suspiciune înaltă în cadrul sistemelor convenționale de stratificare a riscului. Majoritatea leziunilor prezintă rigiditate crescută la elastografie, contrazicând ipoteza tradițională conform căreia MTC este predominant moale.

Evaluarea rigidității surprinde remodelarea stromală asociată tumorii, care nu este reflectată de morfologia în modul B, și completează determinarea calcitoninei și evaluarea citologică, fără a le substitui. Astfel, elastografia adaugă o dimensiune mecanică suplimentară stratificării preoperatorii într-o malignitate distinctă din punct de vedere celular.

Pragurile de rigiditate specifice tumorii și corelațiile cu încărcătura metastatică necesită validare în loturi mai mari. Elastografia crește nivelul de suspiciune, dar nu înlocuiește screeningul biochimic. Algoritmii viitori ar trebui să integreze rigiditatea în cadrul unor modele diagnostice multimodale specifice MTC.

4. VARIANTA SCLEROZANTĂ DIFUZĂ A CARCINOMULUI PAPILAR TIROIDIAN: RECUNOAȘTEREA MULTIPARAMETRICĂ A MALIGNITĂȚII DIFUZE

DSV-PTC evidențiază limitările sistemelor de stratificare a riscului bazate pe noduli în cazul bolilor cu infiltrare difuză. US multiparametrică—care integrează datele din modul B, cartografierea sistematică a ganglionilor limfatici și SWE—facilitează recunoașterea preoperatorie a acestui subtip agresiv.

Microcalcificările difuze, hipoecogenitatea infiltrativă și metastazele ganglionare precoce necesită o interpretare contextuală, și nu o încadrare rigidă în cadrul sistemelor standard pentru noduli. SWE contribuie la identificarea ariilor focale de rigiditate în parenchimul heterogen și la ghidarea prelevării țintite în situațiile în care citologia este limitată tehnic.

Pragurile de rigiditate specifice acestui subtip rămân exploratorii din cauza rarității sale. Cu toate acestea, US avansat contribuie semnificativ la planificarea chirurgicală și evaluarea ganglionară. Sunt necesare studii multicentrice pentru standardizarea criteriilor imagistice în fenotipurile maligne difuze.

5. PUNCTE FORTE, LIMITĂRI ȘI DIRECȚII VIITOARE

Cercetarea de față prezintă mai multe puncte forte notabile. În primul rând, adoptă o abordare structurată, orientată pe fenotip, depășind paradigmele convenționale centrate pe PTC și abordând scenarii clinice insuficient explorate, caracterizate prin incertitudine diagnostică. În al doilea rând, integrează atât SE, cât și SWE în contexte patologice diverse, oferind o evaluare comprehensivă a comportamentului rigidității în medii biologice diferite. În al treilea rând, toate studiile includ corelație histopatologică, asigurând un standard de referință robust și consolidând relevanța clinică a rezultatelor. În final, utilizarea US multiparametric reflectă practica clinică reală, crescând aplicabilitatea translatională a rezultatelor.

Cu toate acestea, trebuie recunoscute mai multe limitări. Designul retrospectiv introduce un bias de selecție inerent, în special prin includerea nodurilor tratați chirurgical, care pot supra-reprezenta leziunile cu risc crescut. Dimensiunile loturilor au fost limitate, în special pentru entitățile rare precum MTC și DSV-PTC, reflectând prevalența redusă a acestor malignități, dar restrângând puterea statistică și generalizabilitatea concluziilor. În plus, variabilitatea tehnicilor elastografice (SE versus SWE), a echipamentelor și dependența de operator pot influența reproductibilitatea în diferite contexte clinice. Absența unor praguri standardizate de rigiditate pentru subtipuri tumorale specifice limitează implementarea clinică imediată.

Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să se concentreze pe studii prospective multicentrice pentru validarea reproductibilității și generalizabilității acestor rezultate în diferite populații și pe platforme imagistice variate. Dezvoltarea unor protocoale standardizate de achiziție și a unor praguri de rigiditate specifice subtipurilor tumorale reprezintă un pas esențial pentru integrarea clinică. În plus, combinarea datelor elastografice cu testarea moleculară și analiza imagistică bazată pe inteligență artificială poate crește precizia diagnostică și permite dezvoltarea unor modele predictive adaptate fenotipurilor specifice de cancer tiroidian.

Sunt necesare investigații suplimentare privind determinanții biologici ai rigidității, inclusiv relația dintre microambientul tumoral, fibroză, densitatea celulară și potențialul metastatic. Studiile longitudinale care evaluează valoarea prognostică a elastografiei și rolul acesteia în monitorizarea progresiei bolii sau a răspunsului la tratament ar putea extinde utilitatea sa clinică. În final, algoritmi diagnostici viitori ar trebui să integreze evaluarea rigidității într-un cadru multimodal care reflectă heterogenitatea biologică a malignităților tiroidiene.

În concluzie, această cercetare demonstrează că elastografia furnizează informații diagnostice incrementale relevante clinic în anumite scenarii de cancer tiroidian caracterizate prin incertitudine diagnostică crescută. Totuși, valoarea sa diagnostică nu este universală, ci depinde în mod semnificativ de fenotipul tumoral și de contextul biologic subiacent, incluzând arhitectura tumorală, compoziția stromală și patologia tiroidiană de fond.

În mod esențial, elastografia nu trebuie interpretată izolat, ci integrată într-un mod structurat cu morfologia US convențională, rezultatele citologice și markerii biochimici. În cadrul unui astfel de model multiparametric, evaluarea rigidității adaugă o dimensiune mecanică complementară, care crește încrederea diagnostică și susține un proces decizional clinic mai individualizat.

Contribuția originală a acestei lucrări constă în depășirea ipotezelor diagnostice centrate pe PTC și în dezvoltarea unui model mai comprehensiv, fundamentat biologic, pentru evaluarea malignităților tiroidiene rare și heterogene. Prin evidențierea atât a punctelor forte, cât și a limitărilor elastografiei în diferite tipuri tumorale, această teză contribuie la o utilizare mai critică și contextualizată a tehnicilor imagistice avansate.

Cercetările viitoare ar trebui să prioritizeze validarea prospectivă multicentrică, corelarea cu rezultatele clinice și dezvoltarea unor algoritmi diagnostici standardizați, specifici fiecărui subtip tumoral. Integrarea elastografiei cu instrumente emergente, inclusiv profilarea moleculară și analiza imagistică bazată pe inteligență artificială, reprezintă o direcție promițătoare pentru transpunerea evaluării rigidității într-o practică clinică reproductibilă și fundamentată pe dovezi.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII – INTERNAL MEDICINE II**

LAȚIA MONICA



PhD THESIS

**DIAGNOSTIC METHODS
IN RARE THYROID CANCERS**

Scientific Coordinator
PROF. STOIAN DANA, MD PhD

ABSTRACT

**Timișoara
2026**

GENERAL PART

Thyroid nodules are a highly prevalent clinical finding, increasingly detected due to the widespread use of high-resolution ultrasonography. Although most thyroid nodules are benign, the essential diagnostic challenge remains the accurate preoperative distinction between benign lesions and thyroid malignancy. Conventional ultrasound (US) is the first-line imaging method for thyroid evaluation, allowing detailed assessment of nodule morphology, cervical lymph nodes, and risk stratification according to established systems such as ACR TIRADS or EU-TIRADS. However, US has important limitations, particularly in diagnostically complex situations such as indeterminate cytology, chronic autoimmune thyroiditis (CAT), and rare thyroid cancer subtypes whose imaging features may overlap with benign disease.

US elastography has emerged as a complementary imaging technique that evaluates tissue stiffness, based on the principle that malignant or fibrotic tissue is generally less elastic than normal thyroid parenchyma. Strain elastography (SE) provides qualitative or semi-quantitative information through tissue deformation, while shear-wave elastography (SWE) offers quantitative stiffness measurements expressed in kilopascals. When combined with B-mode US, elastography may improve diagnostic accuracy and support more individualized clinical decisions.

An important limitation of elastography is represented by CAT, where inflammatory infiltration and fibrosis increase background thyroid stiffness and may interfere with nodule assessment, raising uncertainty regarding the ability of SWE to differentiate benign from malignant lesions in this setting. Similarly, Bethesda IV nodules represent a diagnostically challenging cytological subgroup, with variable malignancy risk and a high proportion of benign results after surgery, exposing patients to potential overtreatment. In this context, additional imaging markers such as stiffness may help refine preoperative risk stratification.

Rare thyroid cancers add a further layer of diagnostic complexity. Medullary thyroid carcinoma (MTC), a neuroendocrine tumor derived from parafollicular C cells, is often difficult to identify using US alone, as its features may overlap with benign nodules and current risk stratification systems show limited sensitivity. Elastographic assessment may therefore provide additional diagnostic value, although its role in MTC remains insufficiently standardized.

The diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma (DSV-PTC) is another rare and aggressive entity, characterized by diffuse gland involvement, fibrosis, psammoma bodies, lymphocytic infiltration, and early cervical lymph node metastasis. Its US appearance may mimic CAT, making preoperative recognition challenging. A multiparametric approach combining B-mode US, Doppler assessment, and SWE may improve identification of this rare phenotype, particularly when malignant involvement is masked within diffusely altered thyroid parenchyma.

SPECIAL PART

1. GENERAL OBJECTIVES

The special part of the present thesis comprises four consecutive original studies aimed at elucidating the role of advanced US techniques—particularly SE and SWE—in the evaluation of diagnostically challenging thyroid malignancies. The overarching objective is to assess the contribution of elastography and multiparametric US to improving preoperative risk stratification

in rare thyroid cancers and in clinical scenarios characterized by increased diagnostic uncertainty. Together, these aspects support the need for advanced, multiparametric US-based diagnostic strategies in rare thyroid cancers and in contexts marked by diagnostic complexity.

The four studies were designed with the following specific objectives:

- To evaluate the diagnostic accuracy of 2D-SWE in thyroid nodules developing in the context of CAT, with particular emphasis on the extent to which background inflammatory fibrosis influences stiffness-based differentiation between benign and malignant lesions.
- To determine the added diagnostic value of elastography in thyroid nodules classified as Bethesda IV, using histopathological correlation as the reference standard, and to assess whether stiffness parameters can improve malignancy prediction within this cytologically indeterminate subgroup.
- To analyze the elastographic characteristics of MTC and to investigate whether stiffness assessment provides incremental diagnostic benefit beyond conventional US-based risk stratification systems.
- To define the multiparametric US phenotype of DSV-PTC, with the aim of facilitating its preoperative identification as a rare and atypical malignant entity.

Collectively, these objectives follow a structured conceptual progression—from inflammatory confounding factors and cytological indeterminacy to rare, biologically distinct thyroid malignancies—thereby addressing diagnostic challenges across increasingly specific and complex clinical contexts.

2. STUDY I – SHEAR-WAVE ELASTOGRAPHY IN THYROID NODULES WITH CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS: DIAGNOSTIC PERFORMANCE AND BACKGROUND STIFFNESS CONSIDERATIONS

2.1. AIMS OF THE RESEARCH

The aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of two-dimensional shear-wave elastography (2D-SWE) in differentiating benign from malignant thyroid nodules in patients with CAT. A particular focus was placed on determining whether background inflammatory fibrosis, known to increase thyroid stiffness, affects the reliability of stiffness-based malignancy assessment. The study addresses an important clinical limitation of elastography in autoimmune thyroid disease.

2.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective observational study included 130 thyroid nodules identified in patients diagnosed with CAT, evaluated between January 2022 and June 2024 in a specialized endocrinology center. All patients underwent conventional US examination and 2D-SWE using a high-resolution system (Aixplorer Mach 30).

Inclusion criteria required a confirmed diagnosis of CAT based on US features and positive anti-thyroid antibodies, as well as the presence of at least one thyroid nodule with an indication for surgical management. Only nodules with available histopathological confirmation were included, pathology being considered the gold standard for diagnosis.

Conventional US evaluation included characterization of nodules according to established risk stratification systems, while SWE provided quantitative assessment of tissue stiffness through parameters such as mean elasticity index (E_{mean}), maximum elasticity index (E_{max}), and nodule-to-parenchyma stiffness ratio. Measurements were performed using standardized acquisition protocols, with multiple repeated measurements to ensure reproducibility.

Statistical analysis included comparison between benign and malignant nodules using non-parametric tests, as well as receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to determine diagnostic performance and optimal cut-off values for elastographic parameters.

2.3. RESULTS

Out of the 130 thyroid nodules included in the study, 39 (30%) were confirmed as malignant and 91 (70%) as benign based on histopathological examination, which served as the reference standard. The demographic and biochemical characteristics of the patients did not differ significantly between the two groups, including age, gender distribution, thyroid function, and antibody levels, indicating a comparable baseline profile.

Conventional US evaluation demonstrated significant differences between benign and malignant nodules in terms of risk stratification scores, with higher-risk categories being more frequently associated with malignancy. However, elastographic parameters showed superior discriminatory power.

Quantitative SWE analysis revealed markedly higher stiffness values in malignant nodules compared to benign ones across all evaluated parameters. The mean elasticity index (E_{mean}) was significantly elevated in malignant lesions (mean 47.2 kPa) compared to benign nodules (mean 18.1 kPa), with strong statistical significance ($p < 0.0001$). Similarly, maximum elasticity index (E_{max}) values were higher in malignant nodules (75 kPa vs. 26.2 kPa, $p < 0.0001$). The nodule-to-parenchyma stiffness ratio also showed significant differences, further supporting the role of relative stiffness assessment.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis confirmed the high diagnostic performance of SWE parameters. Among them, E_{mean} emerged as the most reliable indicator, achieving an area under the curve (AUC) of 0.907. At an optimal cut-off value of 30.5 kPa, E_{mean} demonstrated a sensitivity of 87.2%, specificity of 84.6%, and a negative predictive value (NPV) of 93.9%, indicating strong ability to correctly exclude malignancy.

Notably, the elasticity indices of the surrounding thyroid parenchyma did not differ significantly between benign and malignant groups, despite all patients having CAT. This finding suggests that although CAT increases overall thyroid stiffness, it does not obscure the relative stiffness differences between benign and malignant nodules.

Overall, all elastographic parameters outperformed conventional US-based risk stratification in diagnostic accuracy, supporting the added value of SWE in this clinical context.

2.4. DISCUSSION

This study provides important evidence that 2D-SWE maintains high diagnostic accuracy in the evaluation of thyroid nodules even in the challenging context of CAT. The presence of CAT has traditionally been considered a major limitation for elastographic techniques, due to diffuse

inflammatory infiltration and fibrosis, which increase baseline thyroid stiffness and may theoretically reduce contrast between benign and malignant lesions.

However, the present findings demonstrate that this limitation may be less clinically significant than previously assumed. Although CAT leads to a generalized increase in parenchymal stiffness, this effect appears relatively uniform and does not significantly interfere with the detection of focal stiffness differences at the level of thyroid nodules. The absence of significant differences in parenchymal elasticity between benign and malignant groups further supports the idea that nodular stiffness remains an independent and reliable marker of malignancy.

The marked separation in elasticity values between benign and malignant nodules highlights the robustness of SWE as a diagnostic tool. In particular, the superior performance of the mean elasticity index (E_{mean}) suggests that averaging multiple measurements provides a more stable and representative assessment of tissue stiffness compared to maximum values, which may be more susceptible to artifacts or focal heterogeneity.

Another important aspect of this study is the demonstration that SWE parameters outperform conventional US-based risk stratification systems. While greyscale US remains essential for morphological evaluation, its diagnostic accuracy is limited by overlapping features between benign and malignant nodules, especially in inflammatory conditions. The addition of quantitative stiffness assessment provides complementary information that enhances overall diagnostic confidence.

From a clinical perspective, the high negative predictive value of SWE is particularly relevant. In patients with CAT, where both imaging and cytological findings may be difficult to interpret, a reliable method for excluding malignancy can significantly reduce unnecessary surgical interventions. This is especially important in the context of increasing thyroid nodule detection rates and the need for more conservative, personalized management strategies.

These findings align with and extend previous research on elastography in thyroid nodules, supporting its integration into routine clinical practice. Moreover, this study contributes specifically to the understanding of elastography in autoimmune thyroid disease, a setting in which evidence has been relatively limited and sometimes contradictory.

Nevertheless, certain limitations must be acknowledged. The retrospective design and single-center setting may limit generalizability, and the inclusion of only surgically treated nodules may introduce selection bias toward higher-risk lesions. Despite these limitations, the consistent and statistically significant results reinforce the reliability of SWE in this context.

2.5. CONCLUSIONS

2D-SWE is a reliable and accurate method for differentiating benign from malignant thyroid nodules in patients with CAT. Despite the presence of background fibrosis and increased parenchymal stiffness, SWE maintains a high diagnostic performance, with mean elasticity index emerging as the most robust parameter. The results suggest that inflammatory changes do not significantly compromise stiffness-based malignancy assessment at the nodular level.

These findings support the use of SWE as a valuable complementary tool to conventional US in the evaluation of thyroid nodules in CAT, contributing to improved risk stratification and more informed clinical decision-making. Furthermore, the high negative predictive value of SWE may help reduce unnecessary surgical interventions in this patient population.

3. STUDY II – DIAGNOSTIC IMPACT OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY IN BETHESDA IV THYROID NODULES: CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGY

3.1. AIMS OF THE RESEARCH

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of US elastography in thyroid nodules classified as Bethesda IV (follicular neoplasm / suspicious for a follicular neoplasm) on fine-needle aspiration (FNA). The study specifically sought to determine whether stiffness assessment could improve malignancy prediction in this cytologically indeterminate subgroup and reduce unnecessary surgical interventions by refining preoperative risk stratification.

3.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective study included 97 patients diagnosed with Bethesda IV thyroid nodules on FNA, evaluated over a ten-year period (2013–2023) in a specialized endocrinology center. All patients underwent preoperative conventional US and elastographic assessment, followed by surgical intervention with histopathological examination, which served as the reference standard.

Conventional US evaluation included assessment of established high-risk features such as hypoechogenicity, irregular margins, microcalcifications, taller-than-wide shape, and suspicious lymph nodes. Each nodule was also classified according to the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TIRADS).

Elastographic evaluation was performed using both SE and 2D-SWE, depending on the available equipment. Qualitative assessment included elasticity scoring systems (on a 4-point scale), while quantitative SWE measurements provided stiffness values expressed in kilopascals (kPa). Increased stiffness was considered suggestive of malignancy.

Statistical analysis involved correlation between imaging findings and histopathological results, with calculation of diagnostic performance indicators, including sensitivity, specificity, and predictive values for both conventional US and elastographic parameters.

3.3. RESULTS

Histopathological analysis revealed that 32 out of the 97 nodules (33%) were malignant, while 65 nodules (67%) were benign, confirming the heterogeneous malignancy risk associated with Bethesda IV lesions. Among the benign group, a notable proportion consisted of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP), further emphasizing the challenge of preoperative differentiation.

Conventional US identified several features significantly associated with malignancy. Microcalcifications ($p = 0.007$), hypoechogenicity, and irregular margins ($p = 0.006$) were more frequently observed in malignant nodules. However, these features alone demonstrated limited sensitivity and specificity, highlighting the known limitations of B-mode US in follicular nodules.

Elastographic assessment demonstrated that increased stiffness was significantly associated with malignancy. Nineteen out of the 32 malignant nodules (approximately 59%) exhibited high stiffness on elastography ($p = 0.0002$). When elastography was integrated with conventional US features and ACR TIRADS classification, the diagnostic performance improved substantially.

The combined approach achieved a sensitivity of 90.62% in detecting malignant nodules, significantly higher than conventional US alone ($p = 0.006$). This suggests that stiffness assessment provides complementary information that enhances the predictive value of existing imaging criteria.

Despite these improvements, a proportion of malignant nodules did not exhibit increased stiffness, reflecting known limitations of elastography, particularly in follicular-patterned lesions, which may present with softer or heterogeneous stiffness profiles.

3.4. DISCUSSIONS

Bethesda IV thyroid nodules represent a major diagnostic and therapeutic challenge due to their indeterminate cytological features and variable malignancy risk. Current management guidelines often recommend surgical intervention or molecular testing; however, a significant proportion of these nodules are ultimately benign, exposing patients to unnecessary surgery and its associated risks.

The present study demonstrates that US elastography provides valuable additional information in this context by assessing tissue stiffness, a parameter associated with malignant transformation. The integration of elastographic findings with conventional US and ACR TIRADS significantly improves diagnostic sensitivity, supporting a more enhanced preoperative risk stratification approach.

Importantly, the results highlight that stiffness should not be interpreted in isolation but rather as part of a multiparametric assessment. While increased stiffness is strongly suggestive of malignancy, not all malignant nodules exhibit this feature. This is particularly relevant for follicular neoplasms, which may lack the dense fibrosis typically associated with papillary carcinoma and therefore appear softer on elastography.

The presence of NIFTP within the benign group further complicates interpretation, as these lesions share morphological and, at times, elastographic characteristics with malignant tumors. This reinforces the need for a comprehensive diagnostic approach combining imaging, cytology, and, when appropriate, molecular testing.

From a clinical perspective, the high sensitivity achieved through the combined use of elastography and conventional US is particularly valuable in minimizing false-negative results. This may help identify patients who would benefit most from surgical management while potentially reducing unnecessary interventions in low-risk cases.

The study also underscores the limitations of conventional US alone in Bethesda IV nodules, as morphological features often overlap between benign and malignant lesions. Elastography adds a functional dimension to imaging, improving diagnostic confidence and supporting more individualized patient management.

Limitations of the study include its retrospective design, the use of both SE and SWE (which may introduce variability), and the inclusion of only surgically treated nodules, potentially leading to selection bias. Nevertheless, the findings provide strong support for the integration of elastography into the diagnostic algorithm of indeterminate thyroid nodules.

3.5. CONCLUSIONS

US elastography represents a valuable adjunctive tool in the evaluation of thyroid nodules with Bethesda IV cytology, significantly improving the diagnostic performance of conventional US when used in a multiparametric approach. Increased stiffness is associated with malignancy and can enhance risk stratification, particularly when combined with established high-risk US features and ACR TIRADS classification.

Although not all malignant nodules demonstrate increased stiffness, the integration of elastography contributes to higher diagnostic sensitivity and improved clinical decision-making. These findings support the inclusion of stiffness assessment as an additional parameter in the preoperative evaluation of indeterminate thyroid nodules, with the potential to reduce unnecessary surgical interventions and optimize patient management.

4. STUDY III – ELASTOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND RISK STRATIFICATION IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA

4.1. AIMS OF THE RESEARCH

The aim of this study was to investigate the elastographic characteristics of MTC and to evaluate whether stiffness assessment using SE and SWE provides additional diagnostic value beyond conventional US and risk stratification systems. The study addresses the known limitations of US in detecting MTC and explores the potential role of elastography in improving preoperative diagnosis, particularly in cases with atypical or non-specific morphological features. Additionally, it aims to clarify whether stiffness can serve as a complementary imaging biomarker in this biologically distinct tumor subtype.

4.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective observational study included 20 patients with histopathologically confirmed MTC, evaluated between 2013 and 2024 in a specialized endocrinology center. All patients underwent preoperative conventional US and elastographic assessment using either SE or 2D-SWE. Only nodules with complete imaging and histopathological data were included, and the lesion corresponding to the final pathological diagnosis was selected for analysis.

Conventional US evaluation included detailed assessment of nodule characteristics (size, echogenicity, margins, calcifications, vascularity) and classification according to EU-TIRADS. Cervical lymph node involvement was also assessed through systematic examination of central and lateral neck compartments.

Elastographic evaluation involved qualitative assessment using elasticity scores (ES) in SE and both qualitative and quantitative measurements in 2D-SWE, including mean elasticity index (E mean) and maximum elasticity index (E max), expressed in kPa. Measurements were performed using standardized protocols, with multiple recordings obtained to ensure reliability. Increased stiffness (E mean > 30.5 kPa or high ES) was considered suggestive of malignancy.

Additional parameters such as serum calcitonin levels, tumor size, and lymph node status were also analyzed. Statistical analysis included correlation testing between elastographic findings and clinical or pathological features, aiming to identify potential associations between stiffness and tumor behavior.

4.3. RESULTS

The study cohort consisted of 20 MTC nodules confirmed by histopathology. Conventional US risk stratification classified only 60% of the nodules as high-risk (EU-TIRADS 5), confirming the limited sensitivity of US-based systems in detecting MTC.

Elastographic evaluation revealed that the majority of MTC nodules exhibited increased stiffness. On SE, the mean elasticity score (ES) was 3.2, with 55% of nodules classified as ES 4 (high stiffness) and 20% as ES 3, indicating that most lesions were categorized as high-risk based on qualitative assessment.

Quantitative 2D-SWE analysis further supported these findings, with 87.5% of nodules exceeding the predefined cut-off value of 30.5 kPa for E mean, indicating increased stiffness in the majority of cases. These results challenge the traditional assumption that MTC nodules are predominantly soft and difficult to detect using elastographic techniques.

Correlation analysis demonstrated a moderate positive association between serum calcitonin levels and tumor size ($r = 0.52$, $p = 0.018$), as well as between elasticity score and tumor size ($r = 0.48$, $p = 0.034$), suggesting that larger tumors tend to exhibit higher stiffness. However, no significant correlation was found between calcitonin levels and elastographic stiffness ($r = 0.07$, $p = 0.768$), indicating that biochemical activity and mechanical properties may reflect different aspects of tumor biology.

Nodules associated with suspicious cervical lymph nodes tended to show higher stiffness values (both E mean and elasticity scores), although this trend did not reach statistical significance, likely due to the small sample size.

Overall, elastography demonstrated a higher sensitivity in identifying MTC nodules compared to conventional US-based risk stratification, supporting its complementary role in preoperative evaluation.

4.4. DISCUSSION

MTC represents a distinct clinical and biological entity, often posing diagnostic challenges due to its variable and sometimes atypical US features. Unlike papillary thyroid carcinoma (PTC), MTC frequently lacks classic high-risk characteristics and may be underclassified by conventional risk stratification systems, leading to delayed diagnosis.

The findings of this study provide important insight into the role of elastography in this context. Contrary to previous assumptions that MTC nodules are often soft due to their amyloid-rich composition and lower degree of fibrosis, the present results demonstrate that most MTC lesions exhibit increased stiffness on both SE and SWE. This suggests that stiffness may still be a relevant marker of malignancy in MTC, although its underlying determinants may differ from those in differentiated thyroid cancers.

The discrepancy between traditional expectations and the observed stiffness patterns highlights the complexity of MTC tumor biology. Factors such as stromal composition, cellular density, and the presence of amyloid deposits may variably influence elastographic measurements, leading to heterogeneous stiffness profiles. Nevertheless, the predominance of increased stiffness observed in this study supports the utility of elastography as a diagnostic adjunct to conventional US high-risk features.

Importantly, elastography demonstrated superior sensitivity compared to conventional US-based risk stratification, which failed to classify a significant proportion of MTC nodules as high-risk. This reinforces the limitations of current risk stratification systems in detecting non-papillary thyroid cancers and underscores the need for complementary diagnostic tools.

The lack of correlation between calcitonin levels and elastographic stiffness further emphasizes that biochemical and imaging markers provide distinct but complementary information. While calcitonin remains essential for diagnosis and follow-up, elastography may contribute to imaging-based risk assessment and guide the selection of nodules for FNA.

From a clinical perspective, integrating elastography into routine US evaluation may improve the detection of MTC, particularly in cases where conventional imaging findings are inconclusive. However, elastography should not replace established diagnostic methods such as serum calcitonin measurement or FNA but rather be merged into a multiparametric approach.

The study is limited by its small sample size and retrospective design, which are inherent challenges when investigating rare malignancies such as MTC. Despite these limitations, the consistent trend toward increased stiffness supports further research in larger, prospective and multicentric cohorts.

4.5. CONCLUSIONS

Elastographic assessment using SE and SWE provides valuable additional information in the evaluation of MTC, demonstrating that most MTC nodules exhibit increased stiffness. These findings challenge the traditional perception of MTC as predominantly soft and highlight the potential role of elastography in improving preoperative detection.

When combined with conventional US, elastography enhances diagnostic sensitivity and contributes to more accurate risk stratification, particularly in cases where US features are inconclusive. Although elastography cannot replace biochemical markers such as calcitonin or cytological evaluation, it represents a useful complementary tool within a multiparametric diagnostic approach. Further prospective studies are required to validate stiffness thresholds and optimize the integration of elastography into clinical practice for MTC.

5. STUDY IV – MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND ASSESSMENT OF THE DIFFUSE SCLEROSING VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

5.1. AIMS OF THE RESEARCH

The aim of this study was to characterize the multiparametric US features of DSV-PTC and to identify imaging patterns that may facilitate its preoperative recognition. Particular emphasis was placed on evaluating the contribution of SWE in detecting malignant involvement within diffusely altered thyroid parenchyma, especially in cases associated with CAT.

5.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective descriptive case series included seven consecutive patients with DSV-PTC confirmed by pathology, evaluated between January 2013 and June 2025 in a specialized endocrinology center. All patients underwent preoperative multiparametric US assessment, including B-mode US, color Doppler evaluation, and 2D-SWE.

Clinical and laboratory data were collected, including thyroid function tests and markers of autoimmune thyroiditis (anti-TPO and anti-Tg antibodies). Conventional US evaluation focused on thyroid gland morphology, echogenicity, presence of focal or diffuse lesions, microcalcifications, vascularity patterns, and cervical lymph node involvement. Nodules were classified according to established risk stratification criteria (EU-TIRADS).

SWE was performed using standardized protocols, providing both qualitative assessment through elasticity scoring (ES) and quantitative measurements, including mean (E mean) and maximum (E max) elasticity indices expressed in kPa. Regions of interest were placed within the most suspicious areas of the thyroid tissue or focal lesions, avoiding artifacts and calcifications.

Cytological findings from FNA and detailed histopathological reports were analyzed in correlation with imaging features. Given the descriptive nature of the study, data were analyzed qualitatively, without inferential statistical testing.

5.3. RESULTS

The study included seven patients (five females and two males) with a mean age of 28 years, reflecting the known tendency of DSV-PTC to affect younger individuals. Evidence of autoimmune thyroiditis was present in three cases, highlighting the frequent association between DSV-PTC and inflammatory thyroid disease.

On conventional US, all patients exhibited high-risk features, with nodules classified as high suspicion (TIRADS 5). The lesions were predominantly solid and markedly hypoechoic, often with ill-defined or irregular margins. Microcalcifications were identified in six out of seven cases (86%), and a characteristic diffuse “snowstorm” pattern, consisting of numerous punctate echogenic foci without posterior acoustic shadowing, was observed in five cases (71%).

Color Doppler evaluation demonstrated increased intranodular vascularity in all patients, with chaotic vascular patterns present in the majority of cases. Lesions were most commonly located in the mid-to-lower poles of the thyroid lobes, with sizes ranging from 0.8 to 2.9 cm. Bilateral high-risk lesions were identified in two patients, while the remaining cases presented with dominant focal nodules.

Cervical lymph node metastases were confirmed in all patients, with suspicious lymph nodes detected preoperatively in four cases (47%), most frequently involving the central compartment (level VI), with or without lateral neck involvement.

SWE analysis demonstrated increased stiffness in six out of seven cases, with mean elasticity values ranging from 28 to 173 kPa and maximum values from 31 to 300 kPa. In two cases, elastography was particularly useful in identifying focal areas of increased stiffness within diffusely heterogeneous thyroid parenchyma, facilitating localization of malignant involvement that was less clearly defined on B-mode US.

Overall, the combination of diffuse parenchymal changes, microcalcifications, high vascularity, and increased stiffness constituted a distinctive multiparametric imaging pattern associated with DSV-PTC.

5.4. DISCUSSION

DSV-PTC is a rare but clinically significant subtype, characterized by aggressive behavior, diffuse gland involvement, and a high rate of lymph node metastasis at presentation. Its diagnosis is particularly challenging due to the overlap between its US features and those of CAT.

The present study highlights the value of a multiparametric US approach in improving the preoperative recognition of DSV-PTC. Conventional B-mode US alone may be insufficient, as the diffuse hypoechoic and heterogeneous appearance of the thyroid gland can mimic inflammatory changes, potentially delaying diagnosis or leading to underestimation of disease extent.

The identification of specific features such as the “snowstorm” pattern of microcalcifications, diffuse gland involvement, and increased vascularity provides important diagnostic clues. However, these features are not entirely specific and may be variably present, reinforcing the need for additional imaging parameters.

SWE offers a valuable complementary tool by providing quantitative assessment of tissue stiffness, reflecting the extensive fibrosis and infiltrative nature of DSV-PTC. The consistently increased stiffness observed in most cases supports its role as a marker of malignancy, even in the presence of diffuse inflammatory changes. Importantly, elastography proved particularly useful in identifying focal malignant areas within diffusely altered parenchyma, a scenario in which conventional US may fail to clearly delineate tumor margins.

The association between DSV-PTC and CAT further complicates diagnosis, as both conditions may present with similar imaging findings. In this context, elastography adds a functional dimension to imaging, helping to differentiate between diffuse inflammatory changes and focal malignant infiltration.

From a clinical perspective, early and accurate identification of DSV-PTC is essential, given its aggressive nature and high likelihood of lymph node involvement. The integration of elastography into multiparametric US evaluation may improve diagnostic confidence and guide appropriate surgical management, including the extent of lymph node dissection.

Limitations of the study include the small sample size, inherent to the rarity of this variant, and the descriptive design without statistical analysis. Nevertheless, the consistency of imaging findings across cases supports the validity of the observed patterns and provides valuable insights for clinical practice.

5.5. CONCLUSIONS

DSV-PTC demonstrates a characteristic multiparametric US profile, combining diffuse parenchymal involvement, microcalcifications, increased vascularity, and frequently elevated stiffness on SWE. These features, although sometimes overlapping with autoimmune thyroiditis, can be integrated to improve preoperative recognition of this rare and aggressive entity.

SWE provides important complementary information, particularly in identifying focal malignant involvement within diffusely altered thyroid tissue. When incorporated into a multiparametric imaging approach alongside conventional US and cytological evaluation, elastography enhances diagnostic accuracy and supports more appropriate surgical planning. These findings highlight the importance of advanced US techniques in the evaluation of rare thyroid cancers and reinforce the role of multiparametric imaging in addressing complex diagnostic scenarios.

FINAL CONCLUSIONS

This research evaluated the role of multiparametric US, particularly SE and SWE, in the assessment of thyroid malignancies characterized by increased diagnostic complexity, where conventional morphology-based risk stratification systems demonstrate structural limitations.

Across four original studies, elastography was investigated in distinct but clinically relevant contexts: autoimmune thyroiditis, Bethesda IV nodules, MTC, and DSV-PTC. This approach reflects a structured progression from inflammatory confounding and cytological indeterminacy to rare and biologically distinct malignancies.

The main objectives were to evaluate the incremental diagnostic value of stiffness assessment, to define its phenotype-specific limitations, and to clarify its role within a multimodal diagnostic framework. Overall, the findings support a more nuanced and biologically informed use of advanced US techniques, in which elastography contributes complementary information when integrated with conventional imaging rather than used as a standalone method.

1. CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS – ELASTOGRAPHY IN A FIBROTIC BACKGROUND

2D-SWE retains diagnostic utility in nodules arising in CAT despite diffuse inflammatory fibrosis. Background stiffness does not invalidate stiffness-based risk stratification systems when acquisition protocols and region-of-interest (ROI) placement are standardized.

Autoimmune thyroiditis should be regarded as a quantifiable confounder rather than a contraindication to elastography. In heterogeneous glands where B-mode contrast is reduced, stiffness assessment provides incremental discrimination between benign and malignant lesions.

External validation across platforms and disease stages remains necessary, particularly regarding inter-observer reproducibility and background-adjusted thresholds. Elastography represents a technically accessible, cost-efficient adjunct compared with molecular testing, provided acquisition consistency and operator training are ensured. Further refinement of stiffness interpretation models in autoimmune cohorts is warranted.

2. BETHESDA IV THYROID NODULES – INCREMENTAL RISK REFINEMENT IN CYTOLOGIC INDETERMINACY

In Bethesda IV nodules, elastography improves malignancy prediction beyond US-based risk stratification systems alone. Within this cytologic category, where capsular and vascular invasion cannot be assessed preoperatively, stiffness parameters refine suspicion and improve alignment with definitive histopathology.

Stiffness assessment supports more selective surgical decision-making in a subgroup historically associated with high rates of diagnostic thyroidectomy. However, elastography cannot reliably distinguish all invasive from noninvasive follicular-patterned lesions, and interpretation must remain probabilistic.

Integration into routine US is technically straightforward, yet outcome validation and comparison with molecular testing remain necessary. Future development should prioritize multivariable models combining morphology, stiffness metrics, and molecular data when available.

3. MEDULLARY THYROID CARCINOMA: CHALLENGING THE “SOFT TUMOR” PARADIGM

A substantial proportion of MTC do not fulfill high-suspicion criteria within conventional risk stratification frameworks. Most lesions demonstrate increased stiffness on elastography, contradicting the traditional assumption of MTC as predominantly soft.

Stiffness assessment captures tumor-associated stromal remodeling not reflected by B-mode morphology and complements calcitonin measurement and cytology rather than duplicating them. Elastography therefore contributes an additional mechanical dimension to preoperative stratification in a lineage-distinct malignancy.

Tumor-specific stiffness thresholds and correlations with metastatic burden require validation in larger cohorts. Elastography enhances suspicion but does not replace biochemical screening. Future algorithms should integrate stiffness within medullary-specific multimodal diagnostic pathways.

4. DIFFUSE SCLEROSING VARIANT PAPILLARY THYROID CARCINOMA: MULTIPARAMETRIC RECOGNITION OF DIFFUSE MALIGNANCY

DSV-PTC exposes the limitations of nodule-centric US-based risk stratification systems in diffusely infiltrative disease. Multiparametric US—integrating B-mode findings, systematic lymph node mapping, and SWE—facilitates preoperative recognition of this aggressive subtype.

Diffuse microcalcifications, infiltrative hypoechogenicity, and early nodal metastasis require contextual interpretation rather than forced categorization within standard nodule frameworks. SWE assists in identifying focal stiffness within heterogeneous parenchyma and in guiding targeted sampling when cytology is technically compromised.

Subtype-specific stiffness thresholds remain exploratory due to rarity. Nevertheless, advanced US meaningfully informs surgical planning and nodal assessment. Multicenter collaboration is required to standardize imaging criteria for diffuse malignant phenotypes.

5. STRENGTHS, LIMITATIONS, AND FUTURE DIRECTIONS

The present research has several notable strengths. First, it adopts a structured, phenotype-oriented approach, moving beyond conventional PTC-centric paradigms and addressing underexplored clinical scenarios characterized by diagnostic uncertainty. Second, it integrates both SE and SWE across diverse pathological contexts, providing a comprehensive evaluation of stiffness behavior in different biological environments. Third, all studies incorporate histopathological correlation, ensuring a robust reference standard and reinforcing the clinical relevance of the findings. Finally, the use of multiparametric US reflects real-world clinical practice, enhancing the translational applicability of the results.

However, several limitations must be acknowledged. The retrospective design of the studies introduces inherent selection bias, particularly due to the inclusion of surgically treated nodules, which may overrepresent higher-risk lesions. Sample sizes were limited, especially for rare entities such as MTC and DSV-PTC, reflecting the low prevalence of these malignancies but restricting the statistical power and generalizability of the conclusions. Additionally, variability in elastography techniques (SE versus SWE), equipment, and operator dependency may influence

reproducibility across different clinical settings. The absence of standardized stiffness thresholds for specific tumor subtypes further limits immediate clinical implementation.

Future research directions should focus on multicenter, prospective validation studies to confirm the reproducibility and generalizability of these findings across different populations and imaging platforms. The development of standardized acquisition protocols and subtype-specific stiffness thresholds represents a critical step toward clinical integration. Moreover, combining elastographic data with molecular testing and artificial intelligence-based image analysis may enhance diagnostic precision and allow the construction of predictive models tailored to specific thyroid cancer phenotypes.

Further investigation is also warranted into the biological determinants of stiffness, including the relationship between tumor microenvironment, fibrosis, cellular density, and metastatic potential. Longitudinal studies assessing the prognostic value of elastography and its role in monitoring disease progression or treatment response could expand its clinical utility. Ultimately, future diagnostic algorithms should incorporate stiffness assessment within a multimodal framework that reflects the biological heterogeneity of thyroid malignancies.

In conclusion, this research demonstrates that elastography provides clinically meaningful incremental information in selected thyroid cancer scenarios characterized by high diagnostic uncertainty. However, its diagnostic value is not universal; rather, it is strongly phenotype-dependent and influenced by the underlying biological context, including tumor architecture, stromal composition, and background thyroid pathology.

Importantly, elastography should not be interpreted in isolation but integrated in a structured manner with conventional US morphology, cytological findings, and biochemical markers. Within such a multiparametric framework, stiffness assessment contributes a complementary mechanical dimension that enhances diagnostic confidence and supports more individualized clinical decision-making.

The original contribution of this work lies in moving beyond PTC-centric diagnostic assumptions and advancing a more comprehensive, biologically grounded model for the evaluation of rare and heterogeneous thyroid malignancies. By highlighting both the strengths and the limitations of elastography across different tumor types, this thesis contributes to a more critical and context-aware use of advanced imaging techniques.

Future research should prioritize multicenter prospective validation, correlation with clinical outcomes, and the development of standardized, subtype-specific diagnostic algorithms. The integration of elastography with emerging tools, including molecular profiling and artificial intelligence-based image analysis, represents a promising direction toward translating stiffness assessment into reproducible, evidence-based clinical practice.