

UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LOS NÓDULOS TIROIDEOS CON CITOLOGÍA NO CONCLUYENTE

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Luis Gonzalez Ramos, Ángela Cepero Calvete, Ana Azahara Garcia Ortega, Guilda Morell Gonzalez, Guillermo Carbonell Lopez Del Castillo, Yesica Martinez Paredes

Objetivos

El objetivo de este estudio es el estudio de la utilidad de la ecografía en modo B y de la ecografía-elastografía, en el diagnóstico del nódulo tiroideo con diagnóstico en la PAAF de nódulo tiroideo indeterminado (Bethesda III) o punción no diagnóstica (Bethesda I).

Material y métodos

INTRODUCCIÓN

Se distinguen dos tipos de patología tiroidea: difusa (bocio y tiroiditis) y focal (nódulo tiroideo). En nuestro estudio nos vamos a centrar en el estudio del nódulo tiroideo, ya sea nódulo único o en el contexto de un BMN.

La patología nodular tiroidea tiene una alta prevalencia en la población. Aproximadamente un 33% de la población comprendida entre los 18 y los 65 años presentan NT, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Esta prevalencia también aumenta conforme aumenta la edad de la población a estudio, con una frecuencia de hasta un 80% en pacientes de 90 años.

La mayoría de los nódulos tiroideos (NT) corresponden a hiperplasias nodulares (aproximadamente un 80%), y el resto a adenomas. Aunque la frecuencia de malignidad en el nódulos tiroideo es baja (entre un 5 y un 15% dependiendo de la población a estudio), la posibilidad de malignidad siempre debe ser considerada. La mortalidad del cáncer tiroideo es baja, con un aumento de la morbi-mortalidad conforme avanza los estadios de la enfermedad.

La ecografía es la primera técnica de elección en el estudio del NT. Existen una serie de características ecográficas que sugieren una mayor probabilidad de malignidad: nódulo sólido, nódulos marcadamente hipoeoico con respecto a la musculatura cervical, diámetro AP>T, presencia de microcalcificaciones, márgenes mal definidos o microlobulados, ausencia de halo, invasión de la cápsula tiroidea y una vascularización intranodular o una vascularización caótica.

Muchos estudios se han publicado en relación con la capacidad de predecir si un nódulo tiroideo es benigno o maligno en base a estas características ecográficas. Un denominador común en los estudios, es

la persistencia de una limitación en la especificidad y la sensibilidad para la predicción de malignidad con una considerable variación entre los diferentes estudios, con un rango del 52-97% para la sensibilidad y del 26,6-83% para la especificidad; y a pesar de que existen características ecográficas que orientan hacia benignidad o malignidad de un NT, ninguna característica ecográfica por sí sola tiene una alta sensibilidad (S) y un alto valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico del cáncer de tiroides. La característica ecográfica con mayor sensibilidad para nódulo maligno, con unos rangos de 69%-75% es la composición sólida, sin embargo, esta característica tiene un VPP bajo (15-27%). La presencia de microcalcificaciones ha demostrado ser la característica ecográfica con mayor VPP (41,8-94,2%), siendo uno de los hallazgos más específicos de un carcinoma de tiroides. Sin embargo, las microcalcificaciones sólo se encuentran en el 26,1-59,1% de los carcinomas, por lo que tiene una baja sensibilidad. La evaluación citológica obtenida mediante PAAF continúa siendo el método aceptado para el cribado del nódulo tiroideo con signos de sospecha ecográfica, con una alta precisión en manos de un citólogo experimentado. A pesar de esto, la PAAF continúa teniendo una serie de limitaciones para el diagnóstico del nódulo tiroideo, con resultados falsos positivos, falsos negativos y resultados no diagnósticos. Además la PAAF es un procedimiento que consume tiempo, recursos económicos y que se asocia con una serie de complicaciones menores.

Las muestras citológicas se clasifican normalmente como negativas (o benignas), sospechosas de cáncer o neoplasia folicular, positivas o diagnósticas de cáncer, y no diagnósticas. Bethesda establece 6 categorías diagnósticas, las cuales indican en cada categoría el manejo clínico-terapéutico del paciente.

-Categoría 1: No diagnóstica/ insatisfactoria

-Categoría 2: Benigna

-Categoría 3: Atipia de significado indeterminado / Lesión folicular de Significado indeterminado

-Categoría 4: Neoplasia folicular/Sospechosa de Neoplasia folicular

-Categoría 5: Lesión sospechosa de malignidad

-Categoría 6: Maligno

Las muestras que contienen un número insuficiente de células a las requeridas para el diagnóstico de un nódulo benigno, deben considerarse como no diagnósticas, y muchas veces es el resultado de una mala fijación, inadecuada preparación, contaminación por la presencia de manchas de sangre excesiva, material necrótico, o escombros oscureciendo los detalles celulares.

Aunque Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice recomienda que en el estudio citológico de los nódulos tiroideos la tasa de FP no debe exceder el 3% y los FN el 2%, la tasa reportada de FP en las PAAF es del 0.2-11.6% y la tasa de FN es del 2.3%-6.2%.

Incluso en centros con alta experiencia, la tasa no diagnóstica tras la punción puede llegar a ser del 15%-20%. La tasa de cáncer en los nódulos extirpados quirúrgicamente con resultados no diagnósticos o indeterminados en la PAAF es solo del 5- 9%. Una muestra indeterminada incluye la neoplasia folicular, la neoplasia de células de Hürthle y hallazgos sospechosos de carcinoma papilar. Las neoplasias foliculares se encuentran entre el 5-30% de las muestras de PAAF, siendo difícil para citopatólogos determinar si un tumor de esta estirpe es de tipo maligno o benigno. Los NT con citología indeterminada generalmente se tratan con cirugía, pero la mayoría son benignos.

Las desventajas de la PAAF como procedimiento invasivo, sujeto a errores de muestreo, que consume tiempo, recursos económicos y que se asocia con una serie de complicaciones menores, junto con una serie de limitaciones diagnósticas, como son la presencia de FN, FP y punción no diagnóstica; unido a las limitaciones de la ecografía en modo B y la eco-doppler, han hecho necesario la investigación de nuevas técnicas ecográficas no invasivas con el objetivo de proporcionar más datos para el diagnóstico diferencial entre NT benignos y malignos. La elastografía es técnica nueva, que ha validado su utilidad en el diagnóstico de los nódulos tiroideos, con unos rangos de S y E variables según la experiencia del ecografista y el método utilizado. Tenemos dos tipos de elastografía: La elastografía en tiempo real y La elastografía ARFI. Ambas son técnicas que valoran la elasticidad tisular, basándose en el principio físico de cuanto más elástico sea un tejido mayor probabilidad de benignidad y cuanto más rígido sea un tejido

mayor probabilidad de malignidad.

La elastografía a tiempo real, o elastografía de compresión fue la primera técnica de elastosonografía disponible. Como su nombre indica, consiste en realizar una compresión externa sobre los tejidos mediante el transductor. La imagen obtenida o elastograma va a depender de la deformación de los tejidos con la compresión, así los tejidos más blandos se deforman más y, los tejidos más duros se deformarán menos. El elastograma obtenido es una representación cualitativa de la elasticidad tisular relativa. En nuestro estudio utilizamos una escala color donde los tejidos más rígidos se observan en rojo, mientras que los más blandos se representan en un tono azul-púrpura.

Los dos sistemas de puntuación principales son el de Rago et al. Con unas S 97%, E 100%, VPP 100% y VPN 98%, y el sistema de clasificación elastográfica de Asteria et al. Con unas S 94% y E 81%. En nuestro centro se emplea el sistema de clasificación de Rago. [Fig. 1](#), [Fig. 2](#)

Existe múltiples publicaciones que validan el empleo de la elastografía en el diagnóstico de los nódulos tiroideo, con unos rangos de S y E variables según la experiencia del ecografista y el método utilizado. En nuestro centro la S y E de la elastografía en un estudio realizado con 300 NT es igual al de la PAAF.

El problema de la RTE es su reproducibilidad, la cual puede verse afectada por la compresión la experiencia del operador. Para evitar los artefactos de movimiento en la adquisición del elastograma nuestro ecógrafo dispone del factor de calidad (FC), que proporciona información a tiempo real sobre el artefacto global de movimiento en la adquisición del elastograma. Su valor varía de 0 a 100, y se considera adecuado cuando su valor superior a 50.

Posteriormente a la RTE apareció la técnica ARFI que no funciona a tiempo real ni requiere compresión externa. El ARFI nos aporta una información objetiva y cuantitativa de la elasticidad tisular independiente de la presión ejercida por el operador. Mide la velocidad de propagación de las ondas tangenciales, que se producen en sentido perpendicular a las ondas de longitudinales y son mucho más lentas (0 a 8 m/s). A mayor rigidez de un tejido mayor velocidad de las ondas tangenciales. [Fig. 3](#)

HIPÓTESIS de nuestro estudio

“Una posible estrategia para mejorar el manejo del nódulo tiroideo con diagnóstico indeterminado o punción no diagnóstica, que aumente la fiabilidad de la ecografía y disminuya la realización de PAAF innecesarias, es la que se basa en el empleo de las nuevas técnicas ecográficas: la RTE y el ARFI, que además, pueden ayudar a la toma de decisiones en el manejo del NT, como son el seguimiento en el control de los nódulos, su indicación en la realización o repetición de la PAAF y su derivación a cirugía”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo, entre Septiembre de 2014 y Junio de 2015.

Se evaluó la correlación entre benignidad/malignidad de los NT con la ecografía: características ecográficas modo B, RTE, y velocidad de corte (Vc) en la técnica ARFI.

Como gold estándar se utilizó la cirugía, y en ausencia de la misma, la realización de una 2º ó 3º PAAF.

El ecógrafo utilizado es un equipo Acuson S2000 (Siemens, Erlangen, Germany). El transductor empleado fue de tipo lineal y con un rango de frecuencia de ultrasonidos de 7 a 9 MHz. Todos los procedimientos se realizaron con el paciente en decúbito supino sobre una camilla al lado del ecógrafo, y con una almohada debajo del cuello para facilitar la hiperextensión cervical. Los estudios se realizaron en la misma sala de ecografía, sin necesidad de anestesia o sedación, con un tiempo estimado de ocupación de sala de 30 minutos.

Ecografía Convencional

En el estudio convencional se recogieron las características del NT en Modo B y el tipo de vascularización (Eco-Doppler) si estaba presente. Las características ecográficas del NT en modo B que se recogieron fueron: el tamaño, la localización, la ecoestructura (quística, predominantemente quística mixta: sólido-quística, predominantemente sólida, sólida y ecoestructura esponjosa), la ecogenicidad (marcadamente hipoeoico, hipoeoico, isoecoico e hiperecoico), el diámetro transversal (T) respecto al anteroposterior (AP) en cortes transversales ($T > AP$, $AP > T$, $AP = T$), los márgenes (bien o mal definidos), el halo (ausencia de halo, menor de 2mm, mayor de 2 mm, y halo continuo o incompleto), las calcificaciones (ausencia, calcificaciones en cáscara de huevo, calcificaciones groseras o presencia de microcalcificaciones). En la Eco-Doppler se recogió el tipo de vascularización del nódulo (ausente, vascularización periférica, vascularización en rueda de carro y vascularización interna) y el índice de Resistencia (IR) (bajo, $IR < 80$; o alto, $IR > 80$).

Elastografía a tiempo real (RTE)

Para la realización de la elastografía se aplicó abundante gel ecográfico en el área cervical a estudio, y se aplicó una suave compresión mantenida con la sonda ecográfica. El desplazamiento de la sonda u oblicuidad se redujo al mínimo posible, para evitar artefactos. El foco de los ultrasonidos se situó por debajo del NT a estudio. Además se valoró también la distancia del nódulo a la piel, por si la profundidad del nódulo pudiera influir en los resultados de la elastografía. Durante la adquisición del elastograma el paciente estuvo quieto, sin hablar y manteniendo la respiración para evitar la presencia de artefactos respiratorios. Los vasos cervicales (vena yugular y arteria carotídea), la tráquea y el esófago se aislaron de la zona seleccionada a estudio (ROI), para evitar artefactos. La selección del ROI elastográfico incluyó el NT a estudio y 0.5 cm de parénquima tiroideo circundante. El software de elastografía de nuestro equipo presenta una novedosa aplicación, que es el *factor de calidad* (FC), se trata de un parámetro cuantitativo que permite valorar la presencia de artefactos en los elastogramas. Así cuanto menor sea el FC, mayor presencia de artefacto global de movimiento se ha producido durante la adquisición del elastograma, y viceversa, cuanto mayor sea el FC en el elastograma, menor cantidad de artefacto. Para la inclusión del elastograma en el estudio se consideró necesario un FC mayor o igual a 50, y con una continuidad de al menos 3 ó 4 elastogramas consecutivos con un factor de calidad superior o igual a 50. Se seleccionó como válido el primer elastograma que cumplía los requisitos descritos. Cuando se realiza la elastografía el ecógrafo presenta dos imágenes en tiempo real en la pantalla, en la izquierda la imagen ecográfica en modo B y en la derecha la imagen de RTE. Con la intención de estimar de forma objetiva la proporción de área rígida y elástica que presentaba cada nódulo se congeló la imagen y se realizó un trazo en el ecograma en modo B alrededor del contorno externo del NT, y mediante una función del software, el mismo trazo se dibuja automáticamente en el elastograma. Posteriormente, se realizó un segundo trazo en el elastograma, alrededor del área de rigidez nodular (representada en color rojo), y la misma función del software la dibuja automáticamente en el ecograma modo B. De forma que se obtiene directamente la ratio entre el área total del nódulo y el área de rigidez del mismo. [Fig. 4](#), [Fig. 5](#)

Finalmente, en base a los elastogramas obtenidos, se clasificó a los NT en 5 patrones elastográficos, en base a la clasificación de Rago. [Fig. 6](#)

Elastosonografía ARFI

Al igual que en la RTE, se mantuvo la sonda inmóvil e intentando evitar su posición oblicua. El paciente se mantuvo quieto (sin respirar, sin hablar y sin tragar) para evitar artefactos de movimiento. En la técnica ARFI la compresión no se utiliza, por lo que la sonda se mantiene con presión ligera sobre la piel. Se tomaron primero dos medidas del tejido tiroideo normal, y posteriormente se realizan dos medidas del NT, excluyendo del ROI el tejido tiroideo normal. Una medida se realizó en un corte longitudinal y otra axial, tanto del tiroides como del NT. El resultado del estudio ARFI es un valor

cuantitativo (Vc) que va desde 0 a 8 m/s. Cuando en el estudio ARFI existe presencia de movimientos, la rigidez del tejido es demasiado alta o la lesión es completamente quística, no se obtiene un valor numérico y aparece X.XX m / s como resultado no valorable.

PAAF ecoguiada

A continuación de la realización de la ecografía convencional y la elastografía se realizó la PAAF. A todos los nódulos incluidos en el estudio se les realizó una PAAF ecoguiada, con aguja de calibre 22 G unida a una jeringa de 20 ml y con un sistema cameco para realizar la aspiración con sistema de vacío. La punción del nódulo se realizó en la zona de mayor rigidez mostrada en la elastografía o en la zona con mayor sospecha de malignidad en la ecografía convencional (presencia de microcalcificaciones o áreas marcadamente hipoecoicas). En todo momento se mantuvo el control del trayecto de la aguja mediante la ecografía. Durante la punción el paciente debía estar quieto, con el cuello en hiperextensión, sin respirar ni tragar. La adecuación de los aspirados obtenidos se realizó de acuerdo con las guías clínicas de la sociedad de Papanicolaou.

El diagnóstico definitivo del nódulo tiroideo maligno se estableció con el diagnóstico histológico de la pieza quirúrgica en todos los casos de carcinoma. El diagnóstico de las lesiones benignas, se estableció tras el análisis de la pieza quirúrgica, o en los casos de no cirugía, se consideró diagnóstico definitivo de benignidad el resultado de al menos dos PAAF, de forma que la segunda PAAF se realizó a los 3 meses después de la primera. En estos casos además, las características ecográficas fueron de benignidad, sin modificación en el seguimiento. Los casos con 2 PAAF con resultado insatisfactorio o con células atípicas de significado incierto (ASCUS), se realizó una tercera PAAF 3 meses después, y se decidió actitud tras los nuevos resultados.

Imágenes en esta sección:

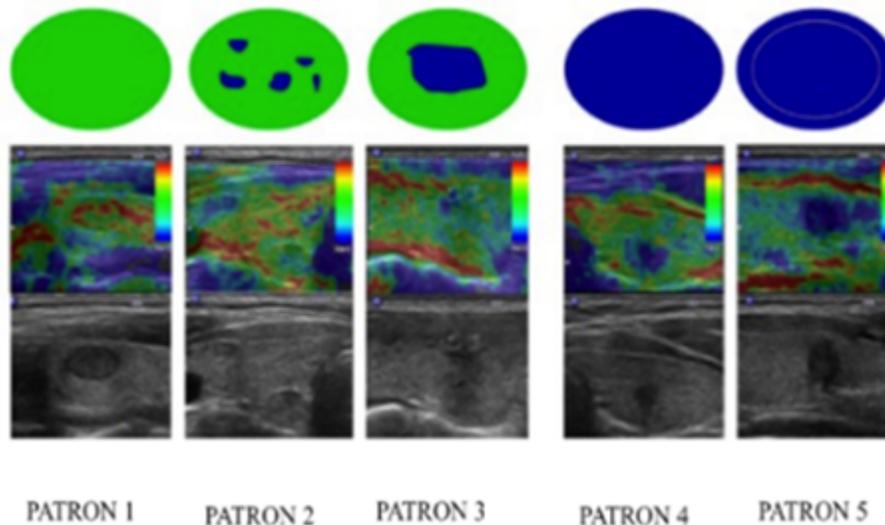


Fig. 1: Sistema de clasificación elastográfica de Rago et al. basado en 5 patrones elastográficos. El patrón 1 se define como un nódulo totalmente elástico, el patrón 2 como un nódulo predominantemente elástico (elasticidad nodular >45%); el patrón 3 un nódulo con elasticidad periférica (elasticidad del nódulo <45%), el patrón 4 un nódulo totalmente rígido, y el patrón 5 un nódulo totalmente rígido, con rigidez del tejido tiroideo circundante al nódulo.

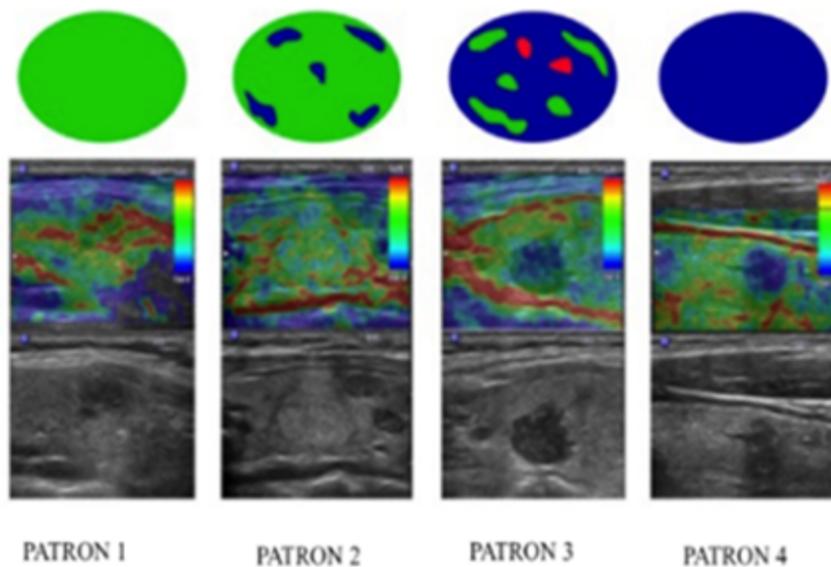


Fig. 2: Sistema de clasificación elastográfica de Asteria et al. basado en 4 patrones elastográficos. El patrón 1 es un nódulo total ente elástico; el patrón 2 es un nódulo predominantemente elástico, con presencia inconstante de áreas no elásticas durante el curso de la exploración; el patrón 3 es un nódulo que presenta amplias y constantes áreas no elásticas; el patrón 4 es un nódulo totalmente rígido.

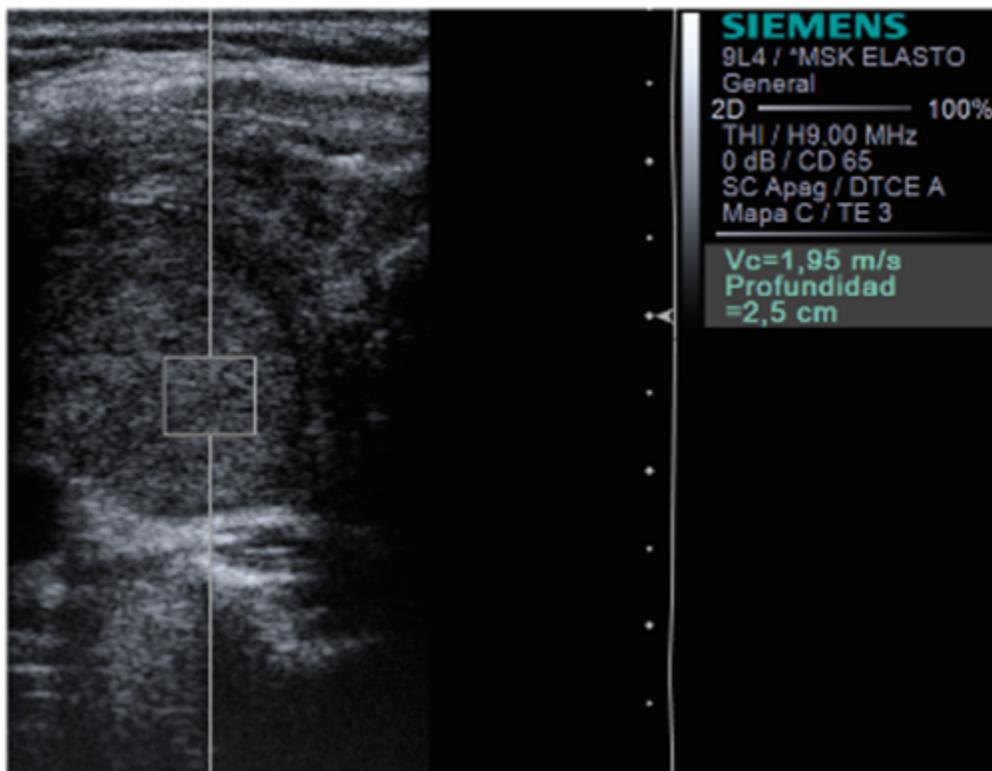


Fig. 3: Velocidad de un nódulo tiroideo benigno. Presenta una baja velocidad porque al ser un tejido elástico las ondas viajan a menor velocidad a su través.

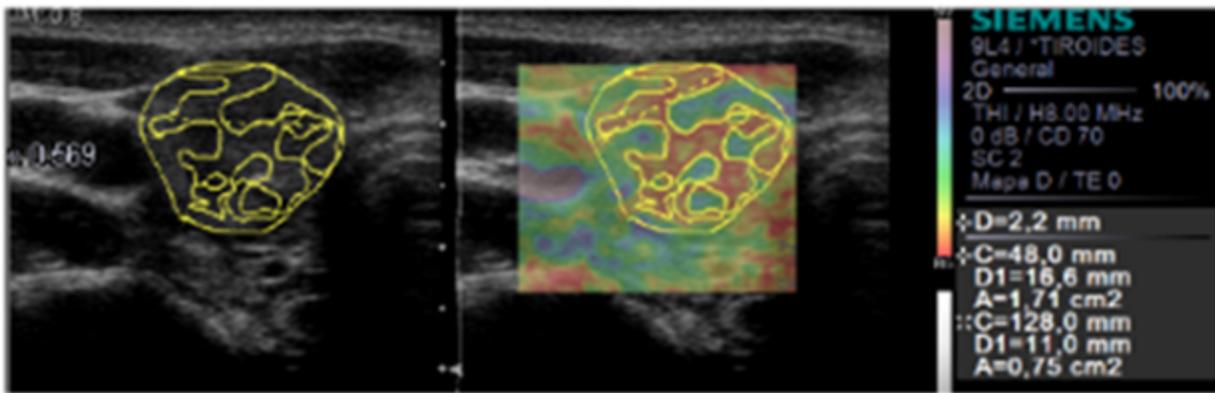


Fig. 4: Estimación del área total y del área de rigidez del NT. Apreciamos una línea amarilla externa que corresponde al contorno del nódulo, y un segundo trazo intranodular, de color amarillo también, que incluye todas las áreas no elásticas de color rojo intranodulares. Ambas líneas son realizadas a mano alzada por el ecografista. En la columna de la derecha se aprecian las dos áreas correspondientes a los dos trazos realizados: área total=1.71 cm² y área de rigidez = 0.75 cm².

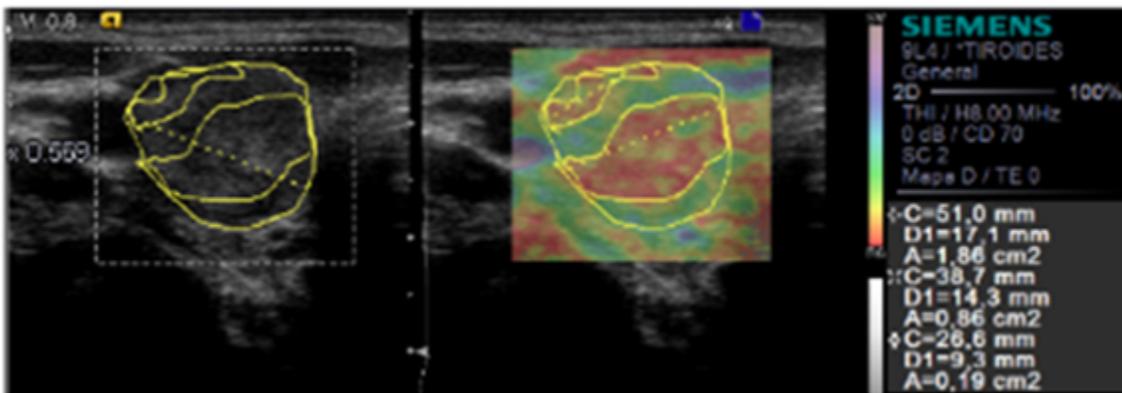


Fig. 5: Estimación del área total y del área de rigidez de un NT. Apreciamos otro ejemplo del cálculo de diferentes áreas de rigidez intranodulares, con el trazo de líneas a mano alzada alrededor de las áreas no elásticas de color rojo.

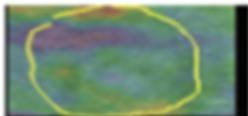
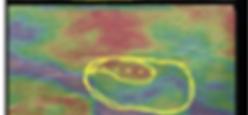
| PATRÓN | CLASIFICACIÓN ELASTOGRÁFICAS | IMAGEN |
|--------|---|--|
| 1 | Ausencia de áreas de rigidez (azul) |  |
| 2 | Área de rigidez nodular ≤ 45 (el nódulo se deforma de manera uniforme) |  |
| 3 | Área de rigidez nodular (roja) $> 45\%$ (la zona central del nódulo se deforma menos que la periferia nodular) |  |
| 4 | Nódulo tiroideo totalmente rígido (la totalidad del nódulo se deforma menos que el tejido tiroideo normal adyacente) |  |
| 5 | Nódulo totalmente rígido (rojo) con extensión de la rigidez al tejido tiroideo adyacente |  |

Fig. 6: Clasificación de los elastogramas en 5 patrones, basada en la clasificación de Rago.

Resultados

En nuestro estudio hemos incluido 63 nódulos tiroideos con citología no concluyente en la primera PAAF: 38 nódulos Bethesda I y 25 Bethesda III.

De los 38 nódulos tiroideos con primera PAAF Bethesda I, 33 fueron clasificados en la ecografía como nódulos tiroideos benignos y 5 como nódulos tiroideos malignos; con una correspondencia total con los resultados histológicos definitivos.

De los 25 nódulos con primera PAAF Bethesda III: 19 fueron clasificados en ecografía como benignos y 6 como sospechosos para malignidad. Solo en 1NT clasificado como maligno, la citología fue de benignidad: infiltrado linfocitario en relación con proceso inflamatorio crónico.

Si establecemos el punto de corte de la velocidad en el estudio ARFI para el diagnóstico de los nódulos tiroideos malignos por encima de 2.5 m/s, los patrones 4 y 5 en la elastografía como sospechosos de malignidad y aunamos las características ecográficas en modo B sospechosas (marcadamente hipoeoico, microcalcificaciones, diámetro AP>T, IR elevado, contornos mal definidos y vascularización caótica) obtenemos una excelente correlación con el diagnóstico final, con una S: 100%, E : 98%, VPP 90% y VPN:100%. [Fig. 7](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#), [Fig. 10](#) y [Fig. 11](#).

Imágenes en esta sección:

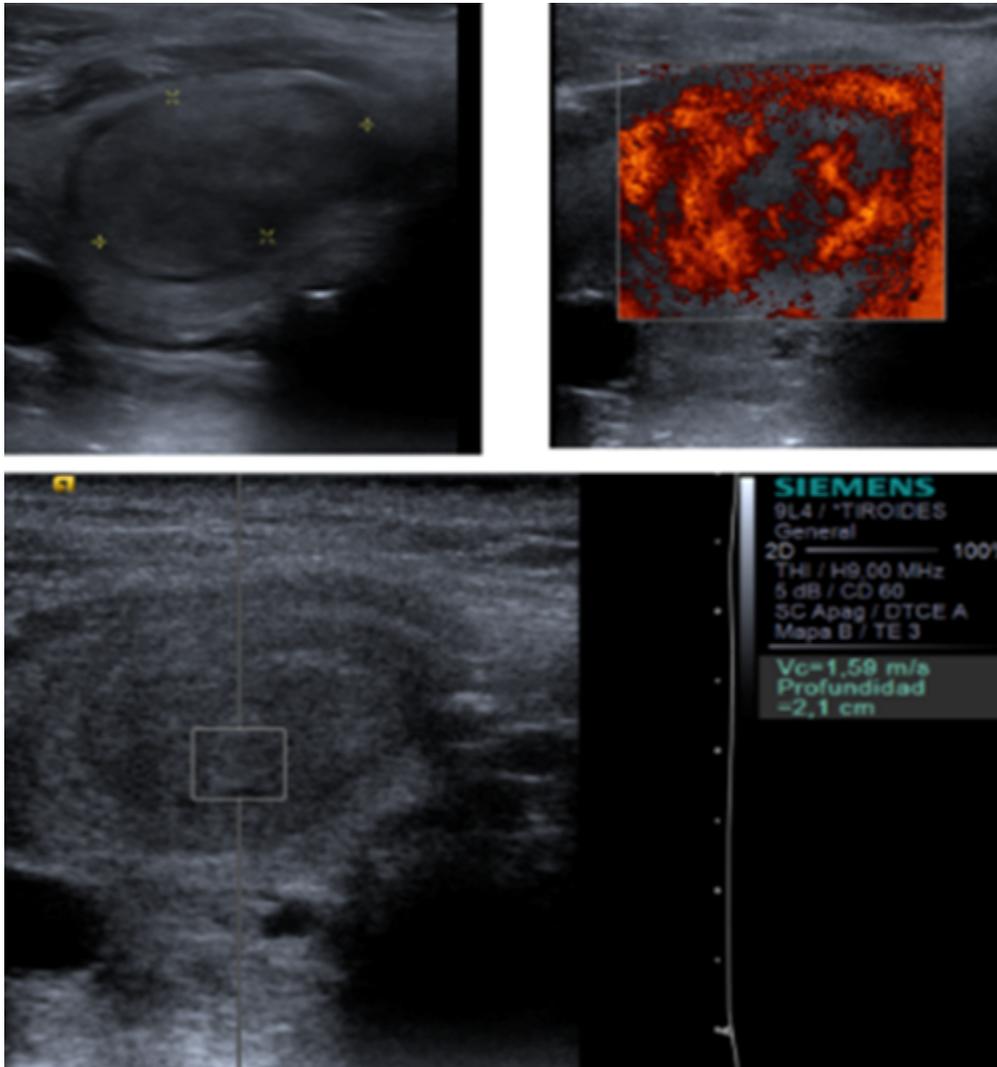


Fig. 7: Nódulo Bethesda IV en la 1ªPAAF, con diagnóstico final de adenoma de células oncocíticas. Muestra unas características ecográficas benignas (TIRADS 3) sugestivas de adenoma por la presencia una cápsula en forma de halo anecoico fino regular y continuo. Presenta una velocidad en el estudio ARFI de 1.59 m/s.

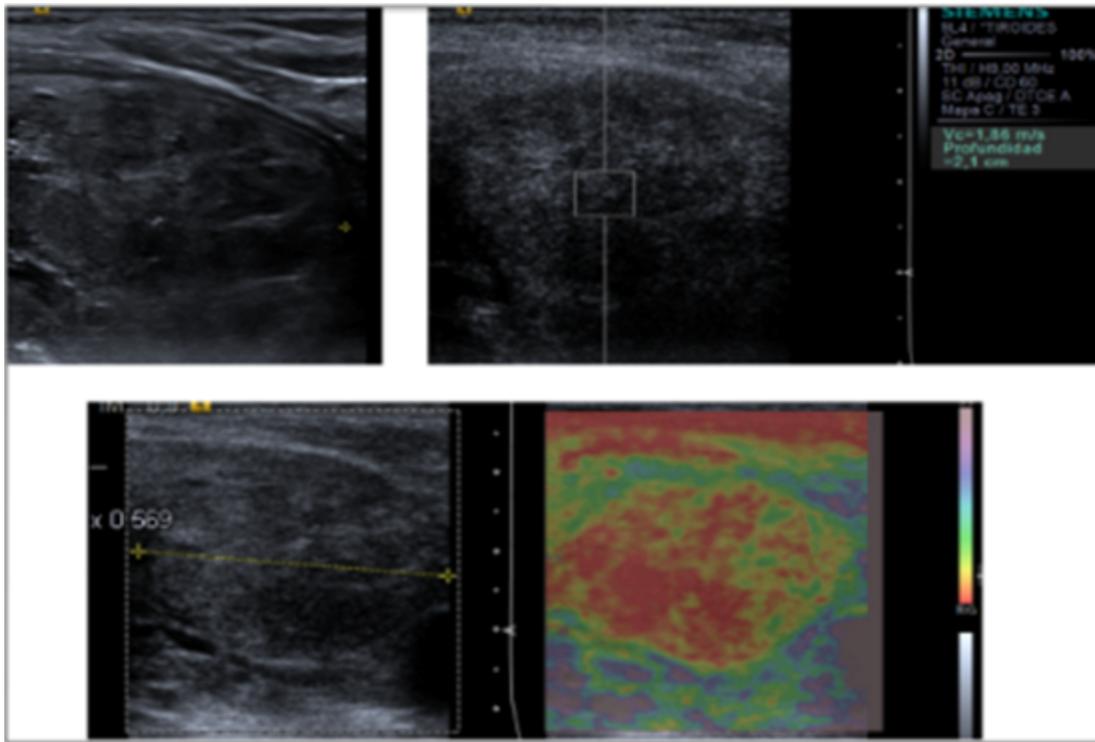


Fig. 8: Nódulo Bethesda IV en la 1ª PAAF, con diagnóstico final de nódulo hiperplásico. Muestra unas características ecográficas benignas (TIRADS 3) con un patrón 3 en la elastografía y una velocidad en el estudio ARFI de 1.86 m/s.

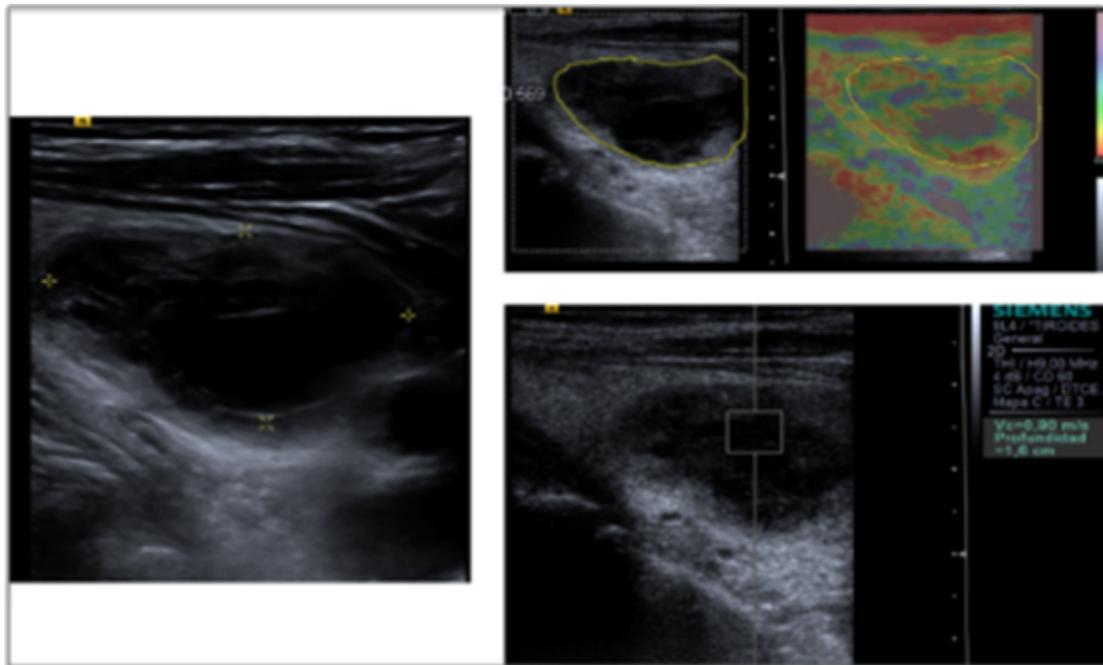


Fig. 9: Nódulo Bethesda IV en la 1ª PAAF, con diagnóstico final de nódulo hiperplásico. Muestra unas características ecográficas benignas (TIRADS 2) compatibles con nódulo coloidal: nódulo hipocóico, de ecoestructura mixta, con área de degeneración coloidal, de contornos bien definidos, sin halo, con un diámetro $T > AP$, sin calcificaciones, con escasa vascularización periférica, patrón 1 en la elastografía y una velocidad en el estudio ARFI de 0.9 m/s.

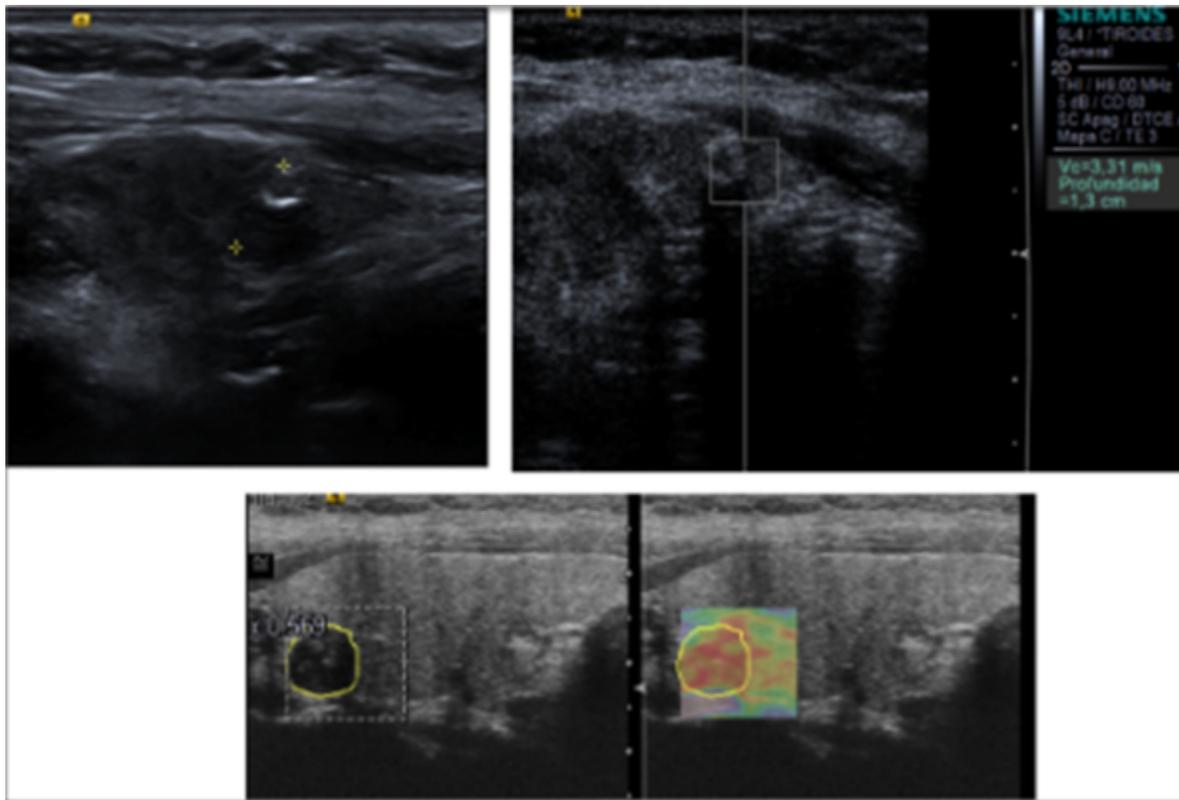


Fig. 10: Nódulo Bethesda IV en la 1ª PAAF, con diagnóstico final de cáncer papilar. Muestra unas características ecográficas malignas (TIRADS 4c): nódulo sólido marcadamente hipoecoico respecto al músculo, de contornos mal definidos, sin halo, con un diámetro AP>T, con microcalcificación central, ausencia de vascularización, patrón 4 en la elastografía y una velocidad en el estudio ARFI de 3.31 m/s.

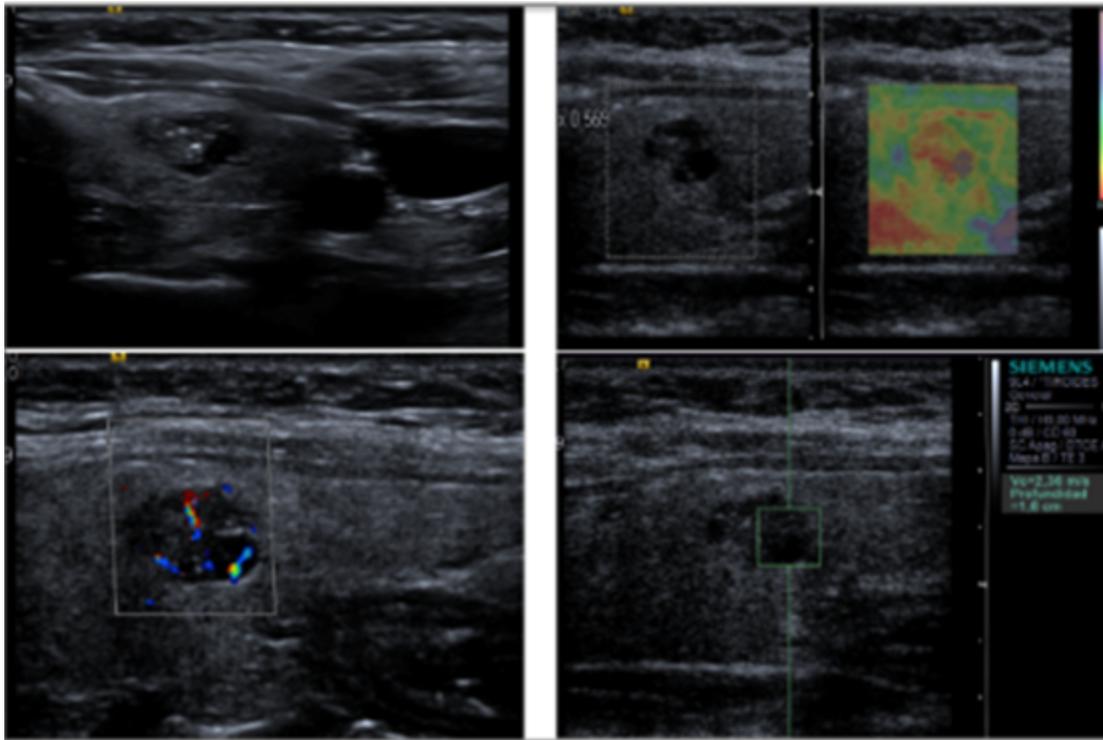


Fig. 11: Nódulo Bethesda IV en 1ªPAAF, con diagnóstico final de nódulo hiperplásico. Muestra características ecográficas benignas (TIRADS 2) compatibles con nódulo coloide: hipoecoico, de ecoestructura mixta, con áreas de degeneración quística, focos hiperecoicos sin sombra acústica en relación a coloide espeso, contornos bien definidos, sin halo, diámetro T>AP, sin calcificaciones y vascularización escasa en rueda de carro, con patrón 3 en la elastografía y una velocidad en el estudio ARFI de 2.36 m/s.

Conclusiones

-En todos los NT con citología no diagnóstica (Bethesda I), la elastografía y el ARFI junto con las características ecográficas de los NT, mostraron una correlación positiva con los resultados de la autopsia tras la cirugía o en su defecto con la 2ª punción.

-En todos los NT con citología indeterminada (Bethesda III), y con características benignas, tanto ecográficas en modo B como en la elastografía color y ARFI, fueron nódulos hiperplásicos, a excepción de un adenoma de células oncocíticas. De igual forma, los nódulos con citología indeterminada (Bethesda III), con características ecográficas y elastográficas sospechosas para cáncer tiroideo, fueron cánceres excepto un nódulo tiroideo que presentó infiltrado linfocitario crónico.

-En base a estos resultados, la combinación de la elastografía color y el ARFI, junto con las características ecográficas en modo 2B, presentan un futuro prometedor para el manejo de los NT con PAAF no diagnóstica o citología indeterminada, siendo de ayuda para el seguimiento de los nódulos, interviniendo en la decisión de repetir o no la PAAF, e incluso modificando la actitud quirúrgica y terapéutica de los mismos.

-La ecografía simple mostró utilidad para decidir la conducta a seguir. y la elastografía y el ARFI

umentaron la confianza y fiabilidad de la ecografía.

-Con la adición de la elastografía en la evaluación de la malignidad de un NT, la sensibilidad de los hallazgos ecográficos se incrementa notablemente y la selección de nódulos que no necesitan citología se hace más confiable.

Bibliografía / Referencias

- Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002; 132:648–654.
- Kessler A, Gavriel H, Zahav S, et al. Accuracy and consistency of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Isr Med Assoc J* 2005; 7:371–373.
- Angela Cepero Calvete, PhD, J. Dios Berná Mestre, MD, Jose Manuel Rodriguez Gonzalez, MD, Elena Sáez Martinez, PhD, Begoña Torregrosa Sala, PhD, Antonio Rios Zambudio, MD. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Thyroid Gland. *Journal of ultrasound in medicine* 2014; 33(6):1031-40. DOI: 10.7863/ultra.33.6.1031.
- Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:239–247.
- Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012; 262:1002–1013.
- Zhai L, Palmeri ML, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KR. An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrason Imaging* 2008; 30:95–111.