

## Prospective evaluation in 123 patients of strain ratio as provided by quantitative elastosonography and multiparametric ultrasound evaluation (ultrasound score) for the characterisation of thyroid nodules

### *Valutazione prospettica in 123 pazienti dell'indice di deformabilità (strain ratio) ottenuto con elastosonografia quantitativa e dell'analisi ecografica multiparametrica (eco-score) nella caratterizzazione del nodulo tiroideo*

Vito Cantisani<sup>1</sup> • Vito D'Andrea<sup>2</sup> • Ester Mancuso<sup>1</sup> • Elena Maggini<sup>1</sup> • Mattia Di Segni<sup>1</sup>  
Matteo Olive<sup>1</sup> • Pietro Lodise<sup>1</sup> • Silvio Palermo<sup>2</sup> • Sergio De Antoni<sup>2</sup> • Adriano Redler<sup>2</sup>  
Gregorio Patrizi<sup>2</sup> • Andrea Porfiri<sup>1</sup> • Giovanna Panzironi<sup>1</sup> • Paolo Ricci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomopatologiche, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Viale del Policlinico 155, 00161 Rome, Italy  
Correspondence to: P. Ricci, Tel.: +39-06-4455602/06-4468587, Fax: +39-06-490243, e-mail: paolo.ricci@uniroma1.it

Received: 9 March 2012 / Accepted: 6 August 2012 / Published online: 25 June 2013  
© Springer-Verlag 2013

#### Abstract

**Purpose.** This study was done to compare quantitative elastosonography and ultrasound analysis in the characterisation of thyroid nodules.

**Materials and methods.** From July 2009 to September 2011, 123 patients with 147 thyroid nodules were included in our study. All patients enrolled had to undergo thyroidectomy because of nodular thyroid disease (goitre or nodules). After preliminary examination with conventional ultrasound (US) and colour Doppler US, the patients were examined with elastosonography, using high-level equipment (Toshiba Aplio XG) and quantitative software (Elasto-Q). Each lesion was characterised using an US score (echogenicity, borders, microcalcifications and colour Doppler pattern), and then by elastosonographic strain ratio. Each patient subsequently underwent thyroidectomy. Histological results were used as the gold standard.

**Results.** Histological examination demonstrated 89 benign and 58 malignant lesions. On average, the strain ratio value was  $2.84 \pm 2.69$  (range, 0.05–14.5;  $p=0.001$ ). Sensitivity and specificity of the US score were about 56% and 72%, respectively, whereas those of the strain ratio were 93% and 89%, using a cut-off of 2 obtained with receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Elastosonography was more accurate than US and colour Doppler US in characterising thyroid nodules ( $p=0.002$ ).

#### Riassunto

**Obiettivo.** Scopo del presente lavoro è stato confrontare elastosonografia quantitativa ed analisi ecografica nella caratterizzazione del nodulo tiroideo.

**Materiali e metodi.** Tra luglio 2009 e settembre 2011 sono stati arruolati 123 pazienti con 147 noduli candidati all'intervento di tiroidectomia totale per la presenza di patologia nodulare tiroidea. Dopo valutazione preliminare con ecografia e color Doppler, i pazienti sono stati sottoposti ad elastosonografia, mediante software quantitativo Elasto-Q con apparecchiatura Toshiba Aplio XG. Ogni nodulo è stato caratterizzato mediante eco-score (ecogenicità, margini, microcalcificazioni, pattern color Doppler) e indice di deformabilità (strain ratio). I risultati istologici sono stati utilizzati come gold standard.

**Risultati.** I noduli esaminati sono risultati benigni in 89 casi e maligni in 58. Alla valutazione elastosonografica la media dei valori di strain ratio è stata  $2,84 \pm 2,69$  ( $p=0,001$ ). Si sono ottenuti valori di sensibilità e specificità rispettivamente 56% e 72% per l'eco-score e 93% e 89% per lo strain ratio, utilizzando un cut-off pari a 2, con un valore predittivo positivo del 55% e dell'82% rispettivamente. La tecnica elastosonografica ha mostrato maggiore accuratezza dell'ecografia e del color Doppler nella caratterizzazione delle lesioni tiroidee ( $p=0,002$ ).  
**Conclusioni.** L'elastosonografia quantitativa è uno strumento valido per la caratterizzazione dei noduli

**Conclusions.** Quantitative elastosonography is a useful diagnostic tool in the evaluation of thyroid lesions, and can be used to limit fine-needle aspiration cytology and improve the selection of patients for thyroidectomy.

**Keywords** Thyroid nodule · Quantitative elastosonography · Color Doppler ultrasound

*tiroidei, utile per ridurre il ricorso all'agoaspirato, in particolare nei casi incerti.*

**Parole chiave** Nodulo tiroideo · Elastosonografia quantitativa · Eco-color Doppler

## Introduction

Thyroid nodules are extremely common findings during routine clinical examinations. More than 50% of the population in fact shows one or more thyroid nodules in autoptic or ultrasonographic investigations [1–3]. Once a thyroid nodule is detected we have to differentiate benign from malignant lesions. In fact 5%–10% of palpable nodules are, according to histological examinations, malignant. Recent literature data show that the incidence of thyroid carcinoma has increased from 3.6% in 1973 to 9% in 2010 [4]. Physical examination can direct the diagnostic hypothesis towards malignancy if the nodule has greater stiffness than the healthy thyroid and if it is fixed to the surrounding tissue planes, particularly in the case of a single lesion.

Conventional ultrasonography provides useful information for the characterisation of thyroid nodules, such as echogenicity, size, borders, perilesional rim, microcalcifications and vascularisation [1]. Changes in these parameters have been demonstrated in thyroid cancer, even though the sensitivity and specificity of the modality are not sufficient to differentiate benign and malignant lesions, needing further diagnostic investigations. Fine-needle aspiration cytology (FNAC) is considered the gold standard in characterising nodules that show clinical and ultrasonographic features of malignancy, in particular in the case of single nodules of at least 1 cm. The sensitivity of thyroid FNAC is between 65% and 98%, while its specificity varies between 72% and 100% [2, 3, 5]. However, it is an invasive technique, and the material sampled is nondiagnostic (Thy1) or inconclusive/undetermined (Thy3) [6, 7] according to the 2011 Thyroid Bethesda System (TBS) classification in 20% of cases (Table 1) [8].

Malignant nodules are characterised by a greater consistency than benign ones, while the latter show a density similar to healthy tissue [9]. According to the principle for which elastic tissues, when compressed by an external force, are deformed more easily in comparison to harder ones, elastosonography provides a rapid and noninvasive evaluation of the parenchyma. Described for the first time in 1987 by Krouskop et al. [10] and introduced in 1991 by Ophir et al. [11], elastosonography was developed with the aim to complete the ultrasonographic examination by evaluating the degree of deformability of the analysed structures.

Most of the literature refers to the qualitative evaluation

## Introduzione

*Il riscontro di noduli tiroidei è estremamente comune durante l'esame obiettivo di routine. Infatti fino al 50% della popolazione presenta uno o più noduli tiroidei, secondo dati autoptici ed ecografici [1–3]. Una volta individuato un nodulo tiroideo, l'obiettivo primario è differenziare i noduli benigni dai maligni, in quanto si dimostrano tali all'esame istologico circa il 5%–10% dei noduli palpabili. Recenti dati dalla letteratura mostrano che l'incidenza del carcinoma tiroideo è in aumento, passando dal 3,6% nel 1973 al 9% nel 2010 [4]. La semplice palpazione può già in alcuni casi indirizzare l'ipotesi diagnostica verso la malignità, se si individua all'esame obiettivo un nodulo di consistenza aumentata rispetto alla tiroide sana e se questo appare ipomobile rispetto ai piani sotto- e sovrastanti, ancor più se si tratta di una lesione singola.*

*L'ecografia convenzionale fornisce una serie di informazioni utili per quanto concerne la caratterizzazione del nodulo tiroideo, quali ecogenicità, dimensioni, definizione dei margini, orletto peri-lesionale, microcalcificazioni e vascolarizzazione [1]. L'alterazione di tali parametri nel carcinoma tiroideo è stata ampiamente dimostrata, benché la sensibilità e la specificità della metodica non sono tali da permettere una differenziazione definitiva tra lesioni benigne e maligne, necessitando quindi di ulteriori approfondimenti diagnostici. Attualmente l'agoaspirato è considerato il gold standard per la caratterizzazione delle lesioni clinicamente o ecograficamente sospette per patologia maligna, in particolare per i noduli solitari di almeno 1 cm di diametro, poiché permette di porre indicazione per la tiroidectomia. La sensibilità dell'ago-aspirato della tiroide è compresa tra il 65% e il 98%, mentre la specificità oscilla tra il 72% e il 100% [2, 3, 5]. Tuttavia si tratta di una tecnica invasiva, oltretutto nel 20% dei casi il materiale prelevato risulta essere non diagnostico (Thy1) e in una percentuale analoga inconclusivo/indeterminato (Thy3) [6, 7], secondo la classificazione Thyroid Bethesda System (TBS) del 2011 (Tabella 1) [8].*

*I noduli maligni sono caratterizzati da una maggiore consistenza rispetto a quelli benigni, che presentano una densità simile al tessuto sano [9]. Basata sul principio che i tessuti più elastici, quando compressi da una forza ester-*

**Table 1** Bethesda classification (2011) for thyroid cytopathology

Bethesda classification of thyroid nodules	Cytological result
Thy1	Nondiagnostic or unsatisfactory Cyst fluid only Virtually acellular specimen Other (blood, clotting artefact, etc.)
Thy2	Benign Benign follicular nodule (adenoma, colloid nodule) Hashimoto thyroiditis in the proper clinical context Granulomatous (subacute) thyroiditis Other
Thy3	Atypia or follicular lesion of undetermined significance
Thy4	Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm Specify presence of Hurthle cells
Thy5	Suspicious for malignancy Suspicious for papillary carcinoma Suspicious for medullary carcinoma Suspicious for metastatic carcinoma Suspicious for lymphoma Other
Thy6	Malignant Papillary carcinoma Poorly differentiated carcinoma Medullary carcinoma Anaplastic carcinoma Squamous cell carcinoma Carcinoma with mixed features Metastatic carcinoma Non-Hodgkin lymphoma Other

of tissue elasticity, focusing in particular on the colour map as the reference parameter in the characterisation of thyroid lesions. However, the evaluation of stiffness with colour maps is influenced by considerable interobserver variability, in both the acquisition and interpretation of data.

Recently, the introduction of new software has enabled the use of a quantitative parameter, the so-called the strain ratio between the elastic distortion of normal surrounding parenchyma and of the nodular lesion, expressed as a numeric value. The aim of this study was to assess the value of the strain ratio in comparison with multiparametric ultrasonographic analysis in the characterisation of thyroid nodules.

## Materials and methods

From July 2009 to September 2011, we enrolled 123 patients (96 women and 27 men; age range, 16 to 73 years; average age, 39) with nodular thyroid disease and eligible for total thyroidectomy. Of these patients, 109 has a single suspicious nodule according to ultrasonographic findings,

na, si deformano più facilmente rispetto a quelli caratterizzati da maggiore durezza, l'elastasonografia permette una valutazione rapida e non invasiva dei parenchimi. Descritta per la prima volta nel 1987 da Krouskop et al. [10] ed introdotta nel 1991 da Ophir et al. [11], l'elastasonografia nasce come metodica che ha l'obiettivo di completare l'analisi ecografica della lesione, valutando il grado di deformabilità ed elasticità delle strutture in esame.

La maggior parte dei dati esistenti in letteratura fa riferimento alla valutazione qualitativa dell'elasticità tissutale, ponendo particolare enfasi sulla mappa colorimetrica quale parametro di riferimento per caratterizzare le lesioni tiroidee. Tuttavia, la valutazione del grado di rigidità, così stimata, è influenzata da una notevole variabilità interosservatore, tanto nell'acquisizione dei dati quanto nell'interpretazione degli stessi.

Recentemente l'introduzione di nuovi software ha consentito l'impiego di un parametro quantitativo, pertanto facilmente confrontabile e standardizzabile, il cosiddetto strain ratio o rapporto di deformabilità tra la distorsione elastica del parenchima normale circostante e quella della lesione nodulare, espresse secondo parametri numerici. Lo scopo dello studio è stato quello di confrontare la validità dello strain ratio rispetto all'analisi multiparametrica ecografica nella caratterizzazione del nodulo tiroideo.

## Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra luglio 2009 e settembre 2011 sono stati arruolati 123 pazienti (96 femmine e 27 maschi, di età compresa tra 16 e 73 anni; età media 39) candidati all'intervento di tiroidectomia totale per la presenza di patologia nodulare tiroidea. Centonove di essi sono stati arruolati per la presenza di un singolo nodulo sospetto in base alle caratteristiche ecografiche; i restanti 14 presentavano gozzo multinodulare compressivo. In questi ultimi, l'esame elastasonografico è stato effettuato sui noduli ritenuti sospetti all'esame ecografico e circondati da tessuto tiroideo sano sufficiente per il confronto. Dunque sono stati prospetticamente esaminati 147 noduli tiroidei, con dimensioni comprese fra 5 mm e 60 mm.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ecografico ed eco-color Doppler (ECD), successivamente sono stati valutati mediante elastasonografia, con apparecchiatura ecografica di alta fascia Aplio XG (Toshiba Medical Systems, Osaka, Giappone), sonda lineare a matrice da 13–7 MHz e software dedicato Elasto-Q (elastasonografia quantitativa). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale. I risultati dell'esame istologico sono stati utilizzati come parametro di rife-

**Tabella 1** Classificazione di Bethesda del 2011 per la citopatologia tiroidea

Classificazione	Risultato citologico
TBS noduli tiroidei	
Thy1	Tessuto non diagnostico o insoddisfacente Cisti completamente fluida Campione virtualmente acellulare Altro (artefatti da sangue, vestiti, ecc)
Thy2	Benigno Nodulo follicolare benigno (adenoma, nodulo colloidale) Tiroidite di Hashimoto in un corretto contesto clinico Tiroidite granulomatosa (subacuta) Altro
Thy3	Atipia o lesione follicolare di significato indeterminato
Thy4	Neoplasia follicolare o sospetta neoplasia follicolare Specificare presenza di cellule di Hurthle
Thy5	Sospetto per malignità Sospetto per carcinoma papillare Sospetto per carcinoma midollare Sospetto per metastasi Sospetto per linfoma Altro
Thy6	Maligno Carcinoma papillare Carcinoma poco differenziato Carcinoma midollare Carcinoma anaplastico Carcinoma a cellule squamose Carcinoma con caratteristiche miste Carcinoma metastatico Linfoma Non-Hodgkin Altro

TBS, Thyroid Bethesda System

and the remaining 14 patients showed compressive multinodular goitre. In the latter group, elastosonography was performed on those nodules with suspicious appearance at ultrasonography and which were surrounded by sufficient healthy thyroid tissue to enable the comparison. Therefore 147 thyroid nodules, measuring between 5 mm and 60 mm, were prospectively examined.

All patients underwent US and colour Doppler US (CDUS), and were subsequently examined by elastosonography, with high level equipment (Aplio XG, Toshiba Medical Systems, Osaka, Japan), with linear matrix 13–7 MHz probe and dedicated Elasto-Q software (quantitative elastosonography). All patients subsequently underwent total thyroidectomy, and the histopathological results were used as gold standard. Each lesion was described according to its US features, which permitted identification of suspicious nodules and then by its elastosonographic parameters. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive

rimento (gold standard). Ciascun nodulo esaminato è stato descritto dapprima in base alle caratteristiche ecografiche, che hanno permesso di identificare i noduli sospetti, anche nel contesto del gozzo multinodulare, e successivamente secondo i parametri elastosonografici. Allo scopo di valutare l'accuratezza delle due metodiche sono stati calcolati sensibilità, specificità e valori predittivi positivi e negativi, utilizzando come riferimento il dato anatomicopatologico. Sensibilità e specificità sono state confrontate con test statistico del kappa per la valutazione della concordanza.

L'ecografia ha permesso l'analisi di morfologia, ecostruttura, orletto, margini e rapporti con le strutture circostanti, microcalcificazioni e pattern di vascolarizzazione. Per meglio confrontare i dati forniti dall'ecografia tradizionale e quelli elastosonografici, è stato utilizzato, come parametro di sintesi, l'eco-score, ossia una variabile dicotomica ottenuta in base alle caratteristiche esaminate, da noi introdotta in questo studio per permettere un più agevole confronto con i dati elastosonografici.

Per il calcolo dell'eco-score (0/1) sono stati considerati: l'ecogenicità, assegnando un valore uguale a 1 nel caso di noduli ipo- o isoecogeni e 0 per formazioni iperecogene; i margini, attribuendo un valore di 1 nel caso fossero irregolari e 0 se regolari; la vascolarizzazione, considerando i pattern 1 e 2 indicativi di benignità ed il pattern 3 di malignità; infine le microcalcificazioni, con l'ausilio del software MicroPure, dando un valore di 1 se presenti e 0 se assenti. Dalla sommatoria dei punteggi assegnati agli elementi presi in considerazione, è stato ricavato un parametro quantitativo facilmente confrontabile con il rapporto di deformabilità, permettendo un'analisi della lesione più rapida e diretta. Ai noduli che presentavano da 0 a 2 caratteristiche sospette, in base alla classificazione sopra descritta, è stato attribuito un eco-score uguale a 0; a quelli che invece presentavano almeno tre elementi di sospetta malignità, con un punteggio pari o superiore a 3, è stato attribuito un eco-score uguale a 1.

All'esame ecografico ha fatto seguito quello elastosonografico, basato sulla compressione del tessuto tiroideo sede di lesione nodulare con la stessa sonda ecografica e sulla visualizzazione della dinamica della compressione, registrata su curva compressione/tempo. Ogni valutazione ha richiesto circa 3–8 minuti, con un numero medio di 8 compressioni ripetute per 5 volte.

La sonda, posizionata in orientamento trasversale, è stata appoggiata sulla tiroide del paziente supino con il capo iperesteso. È stata applicata una pressione esterna ritmica così da ottenere l'analisi delle onde sonore di rimbalzo (RF waveforms) rappresentate nel grafico compressione/decompressione. Ogni valutazione elastosonografica doveva visualizzare nella stessa immagine sia il diametro

values, using histopathological data, were measured in order to evaluate accuracy of the two methods. Sensitivity and specificity were compared with contingency tables.

Conventional US provided morphologic analysis, echotexture, rim, borders and relation with surrounding structures, microcalcifications and vascularisation patterns. The US score, a resumptive parameter that was used for a better comparison between the US and elastosonography data, is a dichotomous variable obtained from the features analysed and introduced in this study to facilitate the comparison with the elastosonography data.

To calculate the US score (0/1) we considered: echogenicity, assigning a value of 1 to hypoechoic or isoechoic nodules and a value of 0 to hyperechoic ones; borders, assigning a value of 1 to irregular borders and 0 to regular ones; vascularisation, considering patterns 1 and 2 to indicate benignity and pattern 3 malignity; microcalcifications, using MicroPure software and assigning a value of 1 to their presence and of 0 to their absence. By summing the score of each item we obtained a quantitative parameter easily comparable with the strain ratio. The nodules presenting up to 2 suspicious features were assigned a US score of 0, while those presenting at least 3 suspicious features were scored 1.

After the US examination, elastosonography was performed by compressing, with the same US probe, the site of the nodular lesion and visualising the compression dynamics recorded on a compression/time curve. Each evaluation took approximately 3–8 minutes, with an average of 8 compressions repeated 5 times.

Patients lay supine with hyperextended head, and the probe was positioned, with a transverse orientation, over the thyroid lobe. An external rhythmical pressure was applied in order to obtain an analysis of the radiofrequency waveforms represented in the compression/decompression graph. Each elastosonography examination had to show both the maximum diameter of the nodule and the surrounding healthy tissue in the same image, to enable a comparison of stiffness.

Data were acquired and memorised as raw data for the following off-line analysis. After evaluating the compression/time graph and choosing the curve with most symmetric dynamics, corresponding to the best compression cycle, the elastosonogram was visualised using a colour map (Ueno-Itoh classification, modified by Rubaltelli et al. [12] for focal thyroid disease), superimposed on the B-mode image, in order to differentiate the lesions from the surrounding parenchyma. Then, a deformation/time graph was generated allowing preliminary evaluation of the nodule's response to compressions, in comparison to the response of the healthy thyroid. Two regions of interest (ROI) were manually positioned, one over the healthy parenchyma and the other over the nodule. The strain ratio was then calculated by dividing the strain value of the normal tissue by that of the nodule.

*maggiore del nodulo sia una quota di tessuto sano, utilizzata per il confronto della deformazione.*

*I dati sono stati acquisiti e memorizzati in forma di dati grezzi (raw data), per la successiva valutazione off-line. Valutato il grafico compressione/tempo e scelta la curva la cui dinamica fosse più simmetrica, corrispondente al miglior ciclo di compressione, è stato visualizzato l'elastosonogramma, utilizzando una scala policromatica, color-map (classificazione di Ueno-Itoh, modificata da Rubaltelli et al. [12] per la patologia focale tiroidea), sovrapposto all'immagine in B-mode, così da valutare i margini della lesione ed il parenchima sano circostante. Sono state posizionate manualmente due regioni di interesse (ROI), la prima sul parenchima sano, la seconda sul nodulo. È stato successivamente elaborato il grafico deformazione/tempo, che ha permesso una preliminare valutazione della risposta all'elastosonografia del nodulo rispetto alla tiroide sana. È stato poi calcolato il rapporto di deformabilità, ottenuto dividendo il valore di strain del tessuto normale con quello del nodulo. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS statistical package, versione 13.0.*

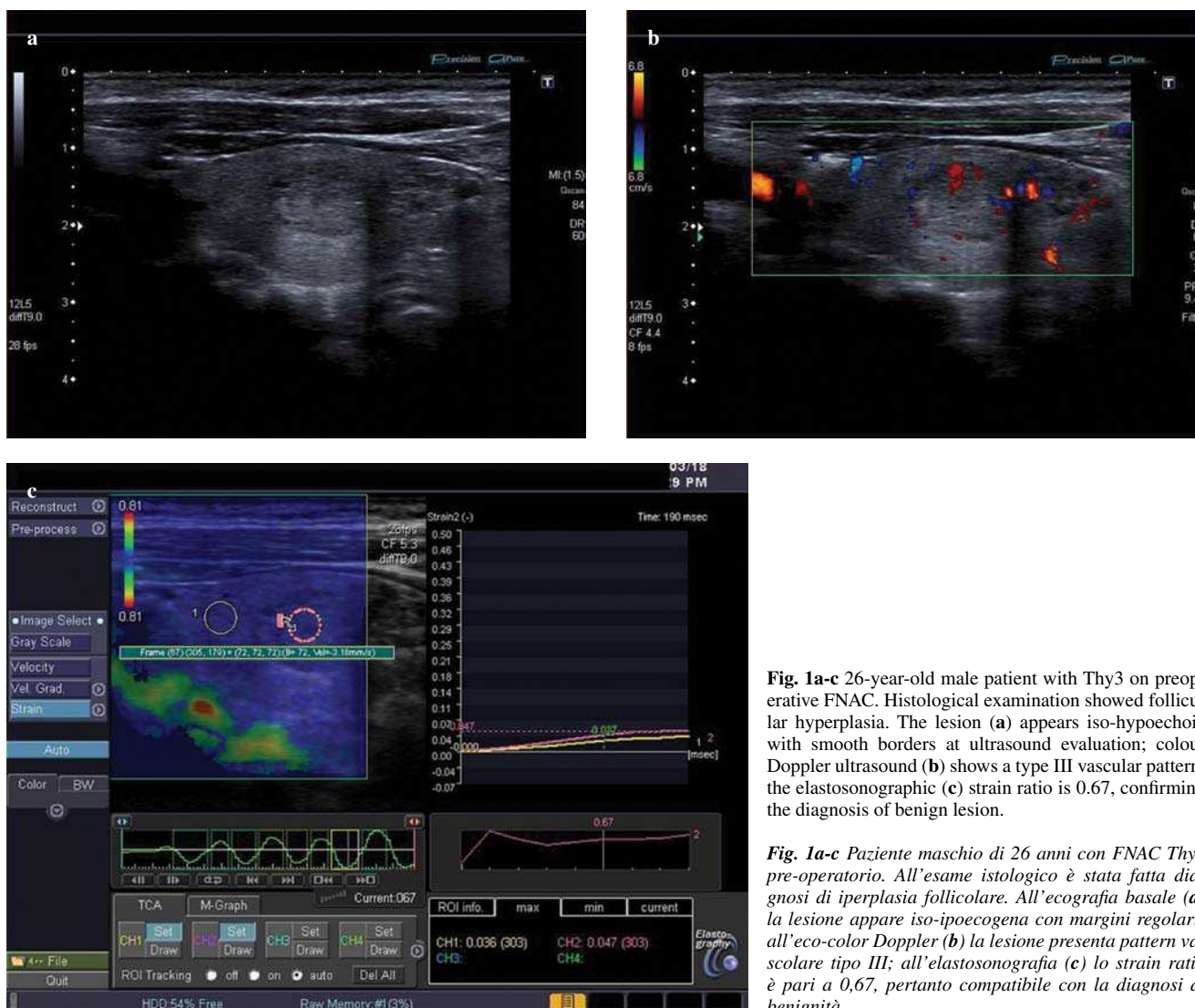
*Il cut-off utilizzato è pari a 1,99 [area sotto la curva (AUC)=0,977; intervallo di confidenza: 0,911–0,998], sulla scorta della nostra esperienza preliminare su 97 pazienti [11]. I noduli con uno strain ratio inferiore a 2 sono stati valutati come benigni, quelli con un valore maggiore di 2 sono stati considerati maligni.*

## Risultati

*Sono stati analizzati i dati relativi ai 147 noduli esaminati, valutati in 123 pazienti candidati alla tiroidectomia. Le lesioni erano state diagnosticate in prima istanza con l'utilizzo dell'ecografia e alcune erano state precedentemente sottoposte ad agoaspirato. All'esame istopatologico sono risultati benigni 89 noduli, di cui 76 noduli iperplastici (Fig. 1), 10 adenomi follicolari, 2 aree di involuzione sclero-ialina e 1 adenoma di Plummer.*

*Le restanti 58 lesioni che si sono dimostrate maligne all'esame istologico erano divise in 45 carcinomi papilliferi, 8 carcinomi papillari variante follicolare (Fig. 2) e 5 carcinomi midollari. In base alle caratteristiche ecografiche (eco-score), 26 noduli sono stati classificati erroneamente come negativi, mentre 27 sono risultati falsamente positivi.*

*Esaminando i dati elastosonografici, le 11 lesioni, erroneamente classificate come maligne sono risultate essere 7 noduli iperplastici e 2 adenomi follicolari, mentre i falsi negativi sono stati 5, di cui 4 carcinomi papilliferi e 1 carcinoma midollare.*



**Fig. 1a-c** 26-year-old male patient with Thy3 on preoperative FNAC. Histological examination showed follicular hyperplasia. The lesion (a) appears iso-hypoechoic with smooth borders at ultrasound evaluation; colour Doppler ultrasound (b) shows a type III vascular pattern; the elastosonographic (c) strain ratio is 0.67, confirming the diagnosis of benign lesion.

**Fig. 1a-c** Paziente maschio di 26 anni con FNAC Thy3 pre-operatorio. All'esame istologico è stata fatta diagnosi di iperplasia follicolare. All'ecografia basale (a) la lesione appare iso-ipoecogena con margini regolari; all'eco-color Doppler (b) la lesione presenta pattern vascolare tipo III; all'elastografia (c) lo strain ratio è pari a 0,67, pertanto compatibile con la diagnosi di benignità.

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package, version 13.0.

We used a 1.99 cut-off [area under curve (AUC), 0.977; confidence interval, 0.911–0.998], on the basis of our preliminary experience on 97 patients [11]. The nodules with a strain ratio  $<2$  were evaluated as benign, the ones with a value  $>2$  were considered malignant.

## Results

We analysed the data of 147 nodules, evaluated in 123 patients eligible for thyroidectomy. The lesions were first examined with US and some had previously undergone FNAC. At histopathological examination, 89 nodules were benign (76 hyperplastic nodules, 10 follicular adenomas, two sclero-hyaline involution areas and one Plummer adenoma) (Fig. 1).

The other lesions (58 nodules) were malignant at histo-

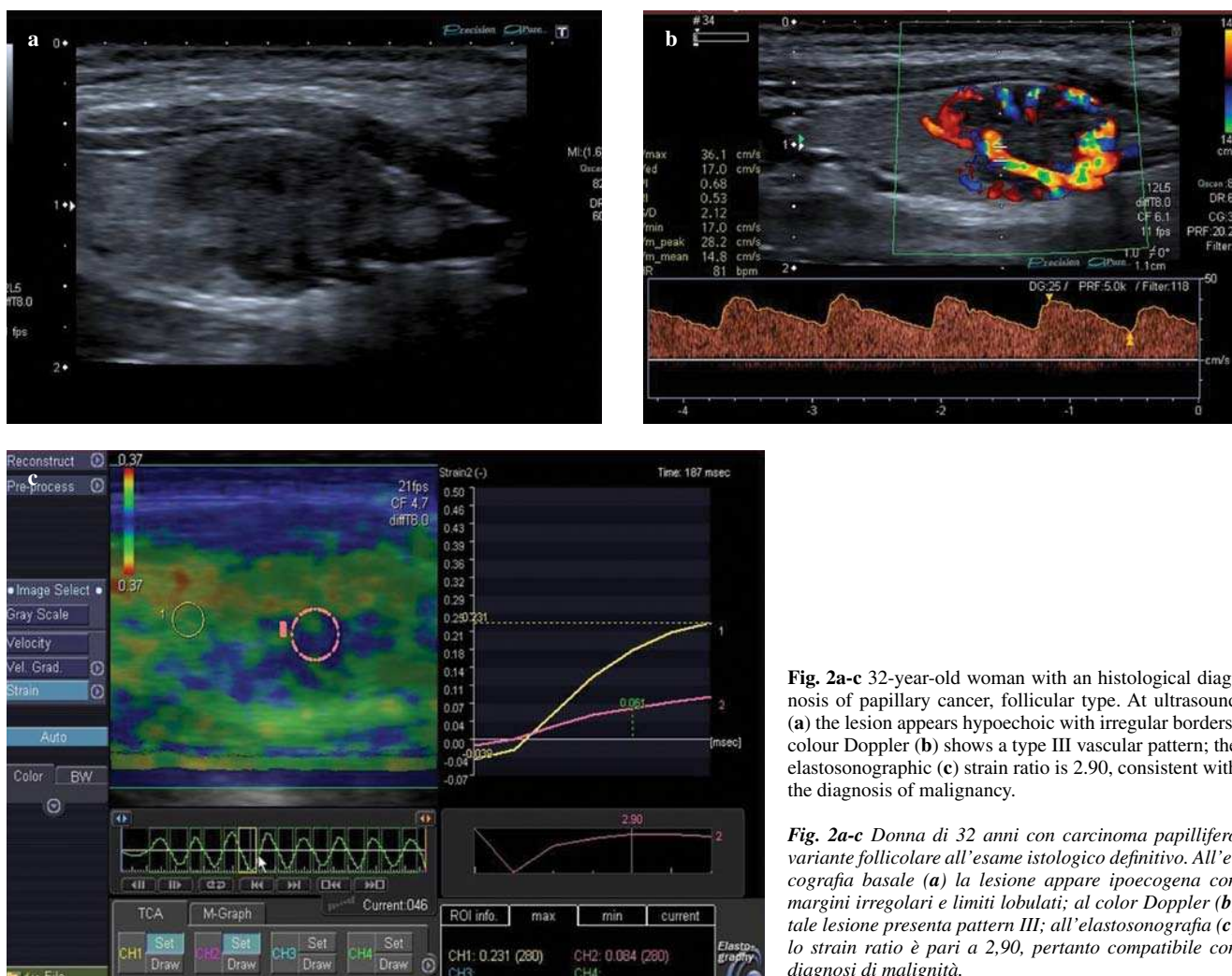
*I dati ottenuti sembrano quindi mettere in evidenza una maggiore accuratezza del parametro elastosonografico rispetto a quello ecografico. L'eco-score nel nostro studio ha dimostrato sensibilità del 56% e specificità del 72%, con valore predittivo positivo (VPP) del 55% e valore predittivo negativo (VPN) del 70%.*

*Lo strain ratio elastosonografico, invece, ha presentato sensibilità del 93% e specificità dell'89%, con VPP dell'82% e VPN del 94%. È stato analizzato il grado di concordanza diagnostica tra valutazione elastosonografica ed eco-score, che ha documentato una superiorità statisticamente significativa ( $p=0,002$ ) dell'elastografia.*

## Discussione

*Numerosi studi riguardanti la caratterizzazione ecografica*





**Fig. 2a-c** 32-year-old woman with an histological diagnosis of papillary cancer, follicular type. At ultrasound (a) the lesion appears hypoechoic with irregular borders; colour Doppler (b) shows a type III vascular pattern; the elastosonographic (c) strain ratio is 2.90, consistent with the diagnosis of malignancy.

**Fig. 2a-c** Donna di 32 anni con carcinoma papillifero variante follicolare all'esame istologico definitivo. All'ecografia basale (a) la lesione appare ipoecogena con margini irregolari e limiti lobulati; al color Doppler (b) tale lesione presenta pattern III; all'elastasonografia (c) lo strain ratio è pari a 2,90, pertanto compatibile con diagnosi di malignità.

logical examination [45 papillary carcinoma, eight follicular variant papillary carcinoma (Fig. 2) and five medullary carcinomas]. On the basis of the US features (US score), 26 nodules were erroneously classified as negative, while 27 were considered falsely positive.

Examining the elastosonography data, the 11 lesions erroneously classified as malignant turned out to be seven hyperplastic nodules and two papillary adenomas, while the false negatives were four papillary carcinomas and one medullary carcinoma.

The data obtained therefore appear to indicate a higher accuracy of elastosonography compared to the ultrasonographic examination. The US score in our study showed a sensitivity of 56% and a specificity of 72%, with a positive predictive value of 55% and a negative predictive value of 70%.

The elastosonography strain ratio, instead, showed a sensitivity of 93% and a specificity of 89%, with a positive predictive value (PPV) of 82% and a negative predictive value (NPV) of 94%. Analysis of the diagnostic agreement between elastosonography and the US score showed a significant statistical superiority ( $p=0.002$ ) of elastosonography.

dei noduli tiroidei hanno evidenziato i limiti della metodica in termini di sensibilità e specificità. In particolare, lo studio ha dimostrato come i noduli benigni non possano essere differenziati da quelli maligni solo in base al pattern eco-color Doppler [13] ed agli altri parametri ecografici, come i margini lesionali e le microcalcificazioni. Inoltre il risultato dell'esame è strettamente operatore-dipendente [14]. Una metodica più sofisticata per valutare la durezza del tessuto è l'elastasonografia. Quest'ultima, descritta per la prima volta circa 20 anni fa, è una tecnica dinamica che valuta il grado di distorsione dei tessuti presi in esame, basandosi sul principio che, in risposta ad una compressione esterna, le porzioni molli si deformano più facilmente rispetto a quelle dure [15].

Per ottenere un valore di deformabilità del tessuto, deve essere indotta una distorsione nello stesso, o sfruttando i movimenti delle strutture interne (es. pulsazione dell'arteria carotide, contrazione muscolare) o applicando una forza dall'esterno, mediante l'utilizzo della stessa sonda ecografica. Tale metodica quindi fornisce informazio-

## Discussion

Numerous studies investigating the characterisation of thyroid nodules with US have shown the limits of this method in terms of sensitivity and specificity. In particular, one study found that benign nodules cannot be differentiated from malignant ones according to their US features, such as lesion borders, microcalcifications and colour Doppler US pattern [13]. Moreover, the outcome of the examination is highly operator-dependent [14]. A more sophisticated method in the evaluation of tissue stiffness is elastosonography. Described for the first time approximately 20 years ago, elastosonography is a dynamic technique that evaluates the degree of distortion of the examined tissues, on the basis of the principle that soft parts are more easily deformed by external compression than are hard ones [15].

In order to obtain a value of tissue deformability, a distortion of such tissue must be induced either by exploiting the movements of internal structures (i.e. pulsation of the carotid artery, muscular contraction) or by applying an external force through the use of the US probe. This method hence provides information on the elastic properties of parenchymas, reflecting their composition and architectural organisation. However, it is necessary to keep in mind that the degree of tissue deformation is also closely correlated to the features of the surrounding structures.

Elastosonography was developed as a method for the study of the breast and prostate [16–19]; only later was its use extended to the analysis of the thyroid, a superficial gland easy to investigate with US and a frequent site of nodular disease. Many recent studies have focused on its possible application in the characterisation of thyroid lesions and as a technique complementary to US, showing highly encouraging results.

The most comprehensive studies on this topic [12, 20–22] assess the colour map as the main elastosonographic parameter, and perform a qualitative analysis on the basis of the Ueno-Itoh classification [20]. Rago et al. [23] examined real-time elastosonography in the preoperative characterisation of thyroid nodules with undetermined or nondiagnostic cytopathology, one of the main limits of FNAC. They used qualitative elastosonography to evaluate 195 thyroid nodules, of which 142 were undetermined and 53 nondiagnostic, and the scoring was classified with values 1 (high), 2 (intermediate) 3 (low). In undetermined nodules, score 1 (high elasticity) was predictive of benignity. Combining scores 2 and 3, real-time elastosonography had 96.8% sensitivity and 91.8% specificity. In nodules with nondiagnostic cytology, score 1 was found in 39/45 benign nodules and only in one of the eight carcinomas. Combining scores 2 and 3, sensitivity was 87.5% and specificity 86.7%. Cakir et al. [24] subsequently carried out a large study that compared the scoring and strain index cut-off values in the differential

*ni sulle proprietà elastiche dei parenchimi, riflettendo la composizione e l'organizzazione architettonica degli stessi. Tuttavia è necessario tenere presente che il grado di deformazione di un tessuto è strettamente correlato anche alle caratteristiche delle strutture circostanti.*

*L'elastosonografia nasce come metodica per lo studio della mammella e della prostata [16–19]; solo successivamente è stata estesa anche all'analisi della tiroide, ghiandola superficiale, facilmente indagabile con gli ultrasuoni, frequente sede di patologia nodulare. Negli ultimi anni, l'elastosonografia è stata oggetto di numerosi studi di ricerca, che hanno portato a risultati fortemente incoraggianti sulla possibilità di introdurre l'esame elastosonografico come strumento diagnostico valido nella caratterizzazione delle lesioni tiroidee e come tecnica complementare a quella ecografica.*

*Gli studi più esaustivi in materia [12, 20–22] valutano come principale parametro elastosonografico la color-map, effettuando pertanto un'analisi qualitativa e basandosi sulla classificazione di Ueno-Itoh [20]. Rago et al. [23] hanno esaminato l'elastosonografia real-time nella caratterizzazione pre-operatoria dei noduli tiroidei con citopatologia indeterminata o non diagnostica, uno dei maggiori limiti dell'agoaspirato. Essi hanno valutato 195 noduli tiroidei, di cui 142 indeterminati e 53 non diagnostici, con elastosonografia qualitativa, e lo scoring è stato classificato con i valori 1 (elevato), 2 (intermedio), 3 (basso). Nei noduli indeterminati, lo score 1 (elevata elasticità) è predittivo di benignità. Combinando lo score 2 e 3, l'elastosonografia real-time ha una sensibilità del 96,8% ed una specificità del 91,8%. Nei noduli con citologia non diagnostica, lo score 1 è stato trovato in 39 su 45 noduli benigni e soltanto in uno degli 8 carcinomi. Combinando lo score 2 e 3, la sensibilità è risultata dell'87,5% e la specificità dell'86,7%. Successivamente Cakir et al. [24] hanno realizzato un ampio studio, nel quale sono stati presi in considerazione e confrontati i valori di scoring e di strain index cut-off per la diagnosi differenziale tra noduli tiroidei benigni e maligni. Questi lavori hanno dimostrato l'utilità dell'elastosonografia nella diagnosi differenziale.*

*Nel nostro studio preliminare [13], abbiamo raggiunto risultati fortemente positivi sulla validità dello strain ratio, variabile quantitativa, e pertanto abbiamo ritenuto utile ampliare la casistica per avere dati di maggiore rilievo. Mediante l'analisi statistica, confrontando i valori ottenuti all'esame elastosonografico con i parametri ecografici, considerando un valore di cut-off pari a 2, l'elastosonografia ha dimostrato avere sensibilità e specificità maggiori, con una concordanza statisticamente significativa rispetto all'eco-score. Lo studio preliminare aveva suggerito, come potenziale obiettivo della tecnica elasto-*



diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. These studies demonstrated the usefulness of elastosonography in the differential diagnosis.

In our preliminary study [13], we obtained highly positive findings of the validity of the strain ratio quantitative variable, and therefore considered it useful to extend our series to strengthen our findings. By comparing the results of elastosonography and US parameters through statistical analysis, with a cut-off equal to 2, elastosonography showed higher sensitivity and specificity with a significant statistical agreement compared to the US score. Our preliminary study had suggested, as a potential goal of the elastosonography technique, the possibility of collecting further differential information also in cases of nonindicated or unfeasible FNAC, in agreement with the current guidelines.

All these results were confirmed by the present study in which the US score showed a sensitivity of 56% and a specificity of 72%, with a 55% PPV and a 70% NPV. The elastosonographic strain ratio showed a sensitivity of 93% and a specificity of 89%, with a PPV of 82% and a NPV of 94%. The agreement between the elastosonographic evaluation and the US score was analysed and showed a significant statistical superiority ( $p=0.002$ ) of elastosonography. Moreover, since the NPV and sensitivity were higher than 90%, a nodule with a strain ratio  $>2$ , even without other suspicious features, should be investigated with FNAC. Instead, a lesion with a strain ratio  $<2$ , should be followed up, avoiding unnecessary invasive methods. Elastosonography, however, showed some limits due both to the population examined and to the method used. The patients enrolled in our study had a much higher prevalence of cancer compared to the general population, as they were considered eligible for thyroidectomy for multinodular goitre or for lesions suspicious for malignant thyroid disease. Regarding the method, the main limits were the need to maintain a correct probe/tissue angle, the unavailability of a real-time evaluation, the presence of fluid areas or coarse calcifications [22], and an insufficient amount of healthy parenchyma contiguous to the lesion, as in the case of multinodular goitre [21]. Moreover, to obtain a valid examination, a learning curve is required to correctly visualise the nodules at US and to perform good compressions. In the present study, however, interobserver variability was not taken into consideration; this important factor reduces the reproducibility of compressive methods, as previously reported [25].

In a future study, we therefore plan to analyse the data relating to this variable and those resulting from the different levels of operator experience, in the light of the encouraging results obtained by Merino et al. [26] who recently reported a interobserver agreement of over 80%.

*sonografica, la possibilità di fornire ulteriori informazioni differenziative anche in quei casi in cui l'agoaspirato non appare indicato o effettuabile, in accordo con le correnti linee guida.*

*Tutto ciò è stato confermato dal presente studio in cui l'eco-score ha mostrato sensibilità del 56% e specificità del 72%, con valore predittivo positivo (VPP) del 55% e valore predittivo negativo (VPN) del 70%.*

*Lo strain ratio elastosonografico, invece, ha presentato sensibilità del 93% e specificità dell'89%, con VPP dell'82% e VPN del 94%. È stato analizzato il grado di concordanza diagnostica tra valutazione elastosonografica ed eco-score, che ha documentato una superiorità statisticamente significativa ( $p=0,002$ ) dell'elastosonografia. Inoltre, poiché il VPN e la sensibilità sono risultate superiori al 90%, un nodulo con strain ratio maggiore di 2, anche senza altri parametri di sospetto, dovrebbe comunque essere sottoposto ad agoaspirato. Una lesione che invece presenti un valore inferiore a 2, dovrebbe essere controllata a distanza, evitando un inutile ricorso alle metodiche invasive. Ad ogni modo, la tecnica elastosonografica da noi utilizzata ha presentato alcune limitazioni legate sia alla popolazione presa in esame sia alla metodica usata. I pazienti arruolati nel nostro studio presentavano una prevalenza significativamente maggiore di cancro rispetto alla popolazione generale, poiché già candidati alla tiroidectomia per gozzo multinodulare o per lesioni sospette per patologia tiroidea maligna. Per quanto concerne la metodica, la necessità di mantenere un corretto angolo sonda/tessuto, l'impossibilità di una valutazione in real-time, la presenza di aree fluide o grossolane calcificazioni [22], una quota insufficiente di parenchima sano adiacente alla lesione, come nel caso di gozzo multinodulare [21], sono stati i principali limiti. Inoltre ai fini di una buona esecuzione della tecnica, in base ai nostri dati, l'operatore deve essere sufficientemente esperto in quanto, sia per la corretta visualizzazione ecografica del nodulo sia per la standardizzazione delle compressioni, è necessario che l'esecutore abbia effettuato un cospicuo numero di esami. Nel presente studio tuttavia non è stata presa in considerazione la variabilità interosservatore, importante fattore che riduce la riproducibilità delle metodiche compressive come riportato precedentemente [25].*

*Ci proponiamo pertanto di analizzare in ulteriori ricerche future i dati relativi a tale variabile e quelli derivati dalla differente esperienza dell'operatore, alla luce dei risultati incoraggianti ottenuti da Merino et al. [26] che in un recente lavoro hanno riportato una concordanza interosservatore di oltre l'80%.*

## Conclusions

The results of our study showed that the strain ratio, obtained by quantitative elastosonography, is more accurate than the US score, and that this technique appears to have sufficient sensitivity and predictive value to reduce the use of FNAC, with a consequent better selection of patients eligible for surgery. However, further studies on a nonselected population of patients are necessary. In the future, the implementation of the quantitative evaluation system with a real-time elastosonography image, will make the performance of elastosonography examination faster and easier.

## Conclusioni

*I risultati ottenuti dimostrano che lo strain ratio, ottenuto con l'elastosonografia quantitativa, è più accurato dell'eco-score e, sebbene siano necessari ulteriori studi su una popolazione non selezionata di pazienti, questa tecnica appare caratterizzata da sufficiente sensibilità e valori predittivi tali da ridurre il ricorso all'agoaspirato, con conseguente migliore selezione dei pazienti candidati alla chirurgia. Nel futuro l'implementazione del sistema di valutazione quantitativa, con l'immagine elastosonografica in tempo reale, renderà più immediato e di più facile esecuzione l'esame elastosonografico.*

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this article.

## References/Bibliografia

- Cantisani V, Catania A, De Antoni E et al (2010) Is pattern III as evidenced by US color-Doppler useful in predicting thyroid nodule malignancy? Large-scale retrospective analysis. *Clin Ter* 161:49–52
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L (1991) Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181:683–687
- Gharib H, Goellner JR (1993) Fine needle aspiration of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 118:282–289
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al (2004) Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14:926–932
- Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M (2001) Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 11:2411–2424
- Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C (2005) Diagnosis of thyroid cancer in children: value of Gray-scale and Power Doppler US. *Radiology* 235:604–613
- De Fiori E, Rampinelli C, Turco F et al (2010) Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Radiol Med* 115:612–618
- Cibas ES, Ali SZ (2009) The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132:658–665
- Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S et al (2002) Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: analysis of prognostic factors including histological subtype. *Eur J Surg; Suppl* 588:28–32
- Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS (1987) A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev* 24(2):1–8
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H et al (1991) Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 13:111–134
- Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A et al (2009) Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 30:175–179
- Cantisani V, D'Andrea V, Biancari F et al (2012) Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 81:2678–2683
- Ghassi D, Donato A (2009) Evaluation of the thyroid nodule. *Postgrad Med J* 85:190–195
- Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M et al (2010) Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging. Preliminary results. *Radiology* 256:297–303
- Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T et al (2009) Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 39:394–398
- Cho N, Moon WK, Kim HY et al (2010) Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med* 29:1–7
- Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A et al (2010) Significant differentiation of focal breast lesions calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol* 17:558–563
- Regini E, Bagnera S, Tota D et al (2010) Role of sonoelastography in characterising breast nodules. Preliminary experience with 120 lesions. *Radiol Med* 115:551–562
- Sipos JA (2009) Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid* 19:1363–1372
- Rago T, Vitti P (2009) Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53:455–464
- Wang Y, Dan HJ, Dan HY et al (2010) Solid thyroid nodule using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 38:466–472
- Rago T, Scutari M, Santini F et al (2010) Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5274–5280

24. Cakir B, Aydin C, Korukluoğlu B et al (2011) Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine* 39:89–98
25. Park SH, Kim SJ, Kim EK et al (2009) Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 193:W416–W423
26. Merino S, Arrazola J, Cárdenas A et al (2011) Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:2142–2148