

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Васильев Д.А., Костромина Е.В., Раджабова З.А.-Г., Красильникова Л.А., Берштейн Л.М.

ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” (директор — доктор мед. наук, проф. А.М. Беляев)

Минздрава России, Санкт-Петербург

Васильев Дмитрий Алексеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-эндокринолог лаборатории онкоэндокринологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Костромина Екатерина Викторовна — канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна — канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением опухоли головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Красильникова Лариса Анваровна — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики (цитолог) НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Берштейн Лев Михайлович — доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории онкоэндокринологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ.

Клиническое значение эластографии в режиме реального времени, или соноэластографии (СЭГ), в целях выявления рака щитовидной железы (РЩЖ) активно обсуждается более 10 лет. Однако работы, оценивающие связь показателей СЭГ с эндокринной составляющей данного процесса для улучшения диагностического значения метода, практически не известны, изучение чего и явилось целью настоящей работы. В исследование был включен 81 пациент (20 больных с доброкачественными узлами и 61 случай РЩЖ: 13 фолликулярных и 48 папиллярных карцином), средний возраст $48,0 \pm 16,4$ лет. Показано, что у больных РЩЖ преимущественно синий цвет, или 4–5-й эластотип, при СЭГ встречался в 65,6% случаев против 20,0% при аденомах ($\chi^2 = 12,61, p = 0,0004$). В то же время, несмотря на то что величина специально вводимого соотношения (Strain Ratio, или SR) более 3,0 у больных РЩЖ выявлялась чаще (57,4% против 40,0% при аденомах), достоверных различий между сравниваемыми группами обнаружено не было ($\chi^2 = 1,83, p = 0,18$). Показатели диагностической чувствительности, специфичности и точности метода СЭГ равнялись 90,2, 60,0 и 82,7% соответственно, что несколько превосходило аналогичные параметры, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), — 96,7, 40,0 и 82,7% соответственно. Увеличить специфичность метода позволяет сопоставление с результатами ТАБ (до 65%) или с индексом массы тела (до 70%), в то время как использование других методических подходов, характеризующих гормонально-метаболический статус обследуемых (гликемия, уровни в крови ТТГ, тиреоглобулина и т.д.), никакой дополнительной пользы в этом отношении не принесло. Таким образом, СЭГ, по полученным данным, обладает несколько большей диагностической точностью в отношении выявления РЩЖ, чем ТАБ. Специфичность СЭГ может быть увеличена путем сочетания с результатами как ТАБ, так и антропометрии обследуемых. Дальнейшее улучшение дооперационной диагностики РЩЖ, особенно его фолликулярной формы, возможно при комбинации цитологических, гормональных, генетических и инструментальных методов, включая эластографию сдвиговой волны.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, соноэластография, диагностика, гормонально-метаболический статус, тонкоигольная аспирационная биопсия.

Ways of Sonoelastography Diagnostic Value Improvement in the Differentiation of Thyroid Nodules

Vasilyev D.A., Kostromina E.V., Radzhabova Z.A.-G., Krasilnikova L.A., Berstein L.M.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Over last ten years, the clinical significance of real-time elastography or sonoelastography (SEG) has been widely discussed for the discovery of thyroid cancer. However, there is no works which revealed the relation between parameters of SEG and endocrine status of the patients for improving of diagnostic value of this method; this issue was the aim of our study. 81 patients (20 — benign adenomas and 61 — thyroid cancer (TC): 13 — follicular and 48 — papillary) were evaluated prospectively. Mean age was 48.0 ± 16.4 years. It was shown that the blue colour or 4–5 elastotype of SEG was mainly discovered in TC vs adenoma (65.6% vs 20.0% $\chi^2 = 12.61, p = 0.0004$). At the same time, the Strain Ratio more than 3.0 was frequently revealed in TC patients vs adenoma (57.4% vs 40.0%) but it did not reach level of significance ($\chi^2 = 1.83, p = 0.18$). Parameters of the sensitivity, specificity and accuracy were equal 90.2%, 60.0% and 82.7% for SEG, and 96.7%, 40.0% and 82.7% for fine-needle aspiration biopsy (FNAB), respectively. The combination of

SEG with FNAB or with body mass index increased specificity of SEG by 65% and 70%, respectively. The combination of SEG with another measures of hormone-metabolic status (glucose level, TSH, thyroglobulin, etc) did not improve diagnostic accuracy of SEG. In result, SEG was slightly more specific than FNAB in predicting malignancy of the thyroid nodules. The specificity of SEG could be increased by combination with both FNAB and anthropometry. Further improvement of pre-surgical diagnosis of TC, especially follicular TC, could be possibly reached via the combination of cytological, hormonal, genetic and instrumental methods, including shear wave elastography.

Key words: thyroid cancer, sonoelastography, diagnosis, hormone-metabolic status, fine-needle aspiration biopsy.

Введение

Более 10 лет в литературе активно обсуждается роль разновидности ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы – компрессионной эластографии, или эластографии в режиме реального времени / соноэластографии (СЭГ), в дифференциальной диагностике доброкачественных узловых образований и рака щитовидной железы (РЩЖ) [3, 4, 6, 13]. В основе СЭГ лежит способность ткани к сжатию, или компрессии. Давно известно, что опухолевая ткань является более плотной и соответственно натяжение в ней ниже, чем в окружающей ткани. Некоторые авторы даже предлагали отказаться от широко распространенной в диагностике РЩЖ тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), особенно при “мягких”, т.е. не подозрительных, узлах щитовидной железы [17, 18].

В то же время другие авторы не смогли сделать столь однозначных выводов в отношении отказа от ТАБ [19, 26], что привело в ряде работ к отрицанию СЭГ в качестве самостоятельного метода обследования таких пациентов [2, 26, 27, 30]. Однако в подтверждение значимости данного метода исследования для диагностики РЩЖ стоит упомянуть о вышедших недавно двух метаанализах, в которых продемонстрировано преимущество использования СЭГ перед стандартными ультразвуковыми признаками злокачественного образования [10, 23]. Кроме того, Европейская федерация обществ по ультразвуковой технике в медицине и биологии (EFSUMB) настойчиво рекомендует в своих руководствах применение любого вида эластографии при оценке узловых образований щитовидной железы [12]. При этом следует отметить, что практически все исследования сводились к клинической оценке роли СЭГ, не затрагивая эндокринную составляющую данного процесса. В предыдущей публикации нами обсуждался этот вопрос, но с привлечением меньшего числа больных [4]. Поэтому в настоящей работе результаты СЭГ оценивались и при сопоставлении с гормонально-метаболическим статусом обследуемых пациентов с попыткой улучшить диагностическую значимость этого ва-

рианта сонографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование, которое включало 66 женщин и 15 мужчин, возраст которых варьировал от 18 до 82 лет, при его среднем значении ($M \pm$ стандартное отклонение) $48,0 \pm 16,4$ лет. ТАБ с последующей цитологической оценкой выполнялась у всех больных, как правило, за 3–4 нед до операции. Все пациенты, включенные в исследование, подвергались оперативному лечению. Морфологическая оценка операционного материала выявила 20 пациентов с доброкачественными образованиями (19 фолликулярных аденом, 1 тиреоидит Хашимото) и 61 случай рака щитовидной железы (13 фолликулярных и 48 папиллярных карцином). Сахарный диабет был выявлен у 6 человек (у 5 из них был РЩЖ), в основном пациентки соблюдали только диету. У всех обследуемых проводилось изучение гормонально-метаболического статуса в интервале от 0,5 до 2 мес до операции. Оно включало определение массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ), а также оценку гормонального профиля и глюкозы в крови, взятой натощак. Анализ тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т₄) производился наборами фирмы DRG, Instruments GmbH (Германия), а тиреоглобулина (ТГб) и антител к тиреоглобулину (Ат к ТГб) – наборами фирмы Orgentec, Diagnostik GmbH (Германия) и осуществлялся иммуноферментным методом. Уровень глюкозы крови определялся энзимокolorиметрическим методом с использованием набора фирмы “Импакт” (Москва). Аутоиммунный тиреоидит с повышенным титром Ат к ТГб более 200,0 встречался у 2 пациенток (10%) из группы доброкачественных образований и у 8 из группы РЩЖ (13%). Это отразилось как на медиане Ат к ТГб, так и на снижении уровня самого ТГб, что у таких пациенток, однако, в связи с приблизительно равной встречаемостью данного признака в сравниваемых группах в дальнейшем во внимание не принималось.

Для корреспонденции: Васильев Дмитрий Алексеевич – 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68. Лаборатория онкоэндокринологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России. Тел.: 8-812-439-95-36 (раб.), +7-921-581-15-03 (моб.). Факс: 8-812-596-89-47. E-mail: dvasilyev@hotmail.com

УЗИ щитовидной железы в В-режиме и СЭГ проводились на ультразвуковых сканерах Hitachi HI Vision 900 и Aloka Prosound A7, для которых возможность проведения СЭГ является одной из встроенных функций. При УЗИ оценивались размеры узлов, объем щитовидной железы, цвет узла, который варьировал от красно-зеленого до преимущественно синего, а также класс цвета (эластотип) по шкале от 1 до 5 баллов с возрастанием балльности по мере сдвига от красного к синему цвету. Кроме того, рассчитывался показатель Strain Ratio (SR), характеризующий отношение плотности узла к плотности расположенной вблизи мышечной ткани [4, 14]. При наличии многоузлового процесса для оценки результатов использовался наиболее подозрительный и плотный узел. Статистический анализ проводился в программе Statistica 7 (StatSoft), а расчет чувствительности, точности и специфичности осуществлялся на основании общепринятого подхода [9]. Большинство оцениваемых параметров не укладывалось в нормальное распределение, поэтому результаты представлены в виде медианы (нижнего и верхнего квартилей), а статистическая обработка данных осуществлялась непараметрическими методами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Представляется, что анализ результатов целесообразнее начать с оценки основного в настоящее время [5] метода диагностики природы узловых образований щитовидной железы – ТАБ. Стоит отметить, что, по полученным данным, совпадение результатов цитологического (на основе ТАБ) и морфологического (на основании анализа материала, полученного во время операции) исследований по принципу “рак – не рак” имело место в 67 из 81 (82,7%) наблюдений, что характеризует показатель безошибочности (точности) диагностики, т.е. соотношение достоверно положительных и достоверно отрицательных наблюдений, и соответствует ранее полученным в нашем институте данным [7]. Чувствительность метода ТАБ оказалась весьма высокой (96,7%), в то время как специфичность составила всего лишь 40,0%. Как и следовало ожидать, наибольшие проблемы возникали с образованиями фолликулярной природы (в нашем исследовании ими были представлены 21,3% случаев карцином и практически все доброкачественные узлы). В литературе, по недавним масштабным наблюдениям, чувствительность ТАБ достигала 95%, а специфичность – 47–48% при всех образованиях [29], что согласуется с нашими данными.

В то же время низкая специфичность метода заставляет искать как дополнительные пути улучше-

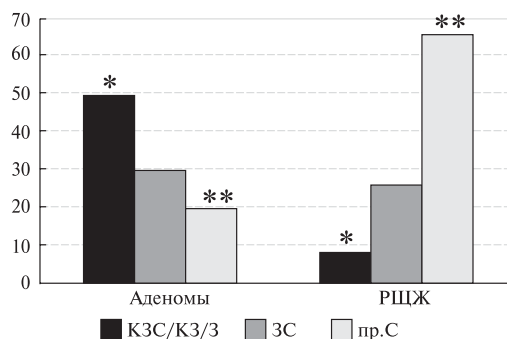


Рис. 1. Распределение цветности узлов щитовидной железы (%) при использовании соноэластографии.

Примечание: * – достоверное различие по критерию χ^2 между группами ($\chi^2 = 17,44, p = 0,00001$). ** – достоверное различие по критерию χ^2 между группами ($\chi^2 = 12,61, p = 0,0004$). Цвета эластограммы: 1) КЗС – красно-зелено-синий; КЗ – красно-зеленый; 3 – преимущественно зеленый; ЗС – зелено-синий; пр. С – преимущественно синий.

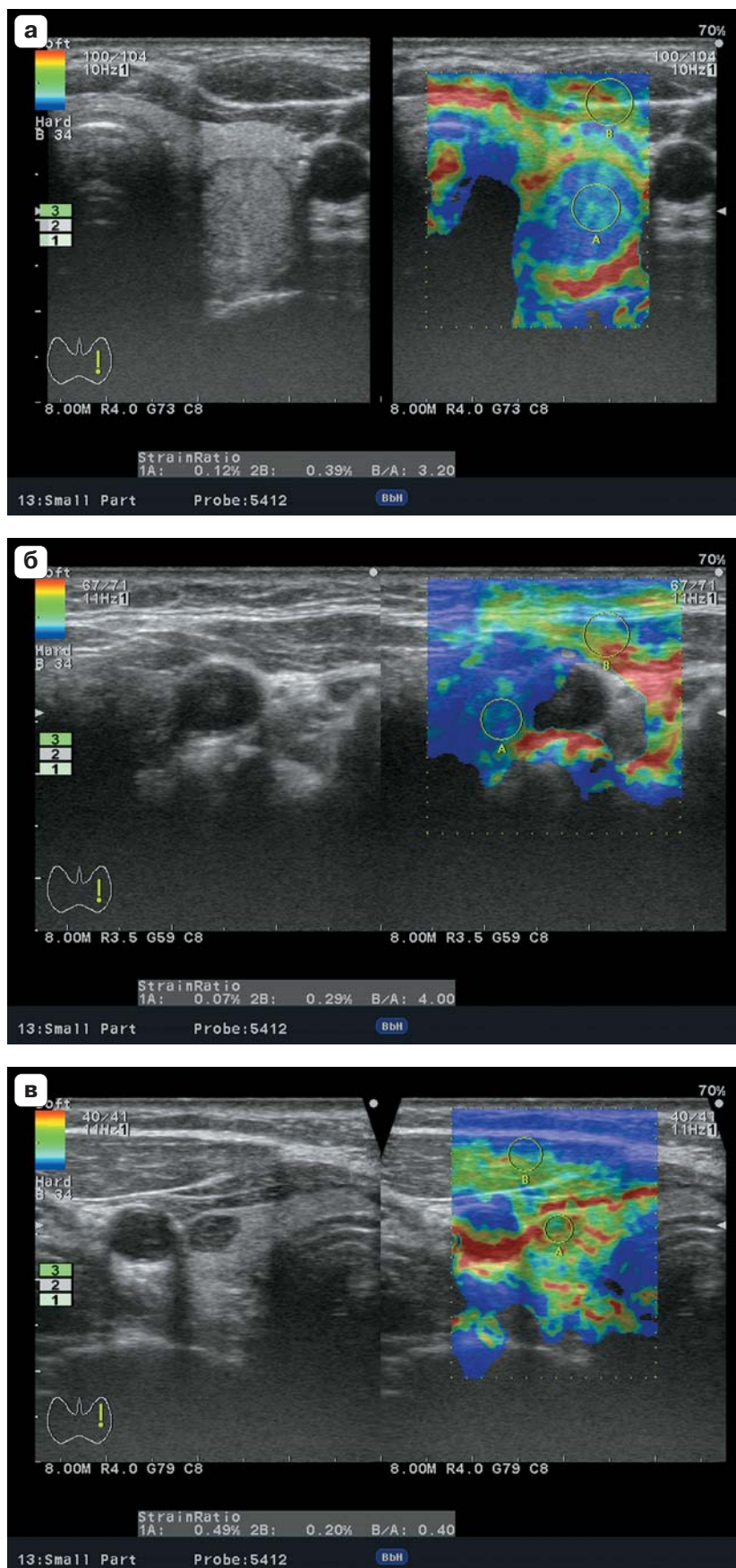
ния результатов ТАБ, так и альтернативные методы диагностики. Одним из таких методов является СЭГ, которая, как хорошо известно, характеризуется цветом оцениваемых узлов и/или цветовым эластотипом. По полученным данным, при доброкачественных образованиях в подтверждение известных сведений преобладал красно-зеленый цвет спектра, в то время как при РЩЖ цвет был преимущественно синим, и он встречался в 65,6% случаев против 20,0% при аденомах, $\chi^2 = 12,61$ (число степеней свободы $df = 1, p = 0,0004$) (рис. 1, 2).

Наибольшую трудность для диагностической оценки составляет картирование зелено-синим цветом (эластотип 3). Оно встречалось приблизительно в 26–30% случаев в каждой группе, в том числе в 5 из 13 случаев фолликулярных карцином. С клинической точки зрения наиболее важны показатели чувствительности, специфичности и точности диагностики, которые при ориентации на цветовой эластотип равнялись 90,2, 60,0 и 82,7 соответственно. Как видно, уровень специфичности при СЭГ был, по нашим данным, выше, чем при ТАБ. Все это может говорить о некоторых преимуществах применения СЭГ по сравнению с ТАБ, что согласуется с данными литературы [10, 19, 23]. В то же время при комбинировании показателей СЭГ с результатами ТАБ специфичность диагностической процедуры увеличивалась до 65%.

Как уже говорилось, ранее нами проводилось пилотное исследование на меньшем количестве материала [4]. При этом было показано, что повысить специфичность СЭГ можно с помощью комбинации цветности с уровнем ТТГ и глюкозы в крови, а также величиной ИМТ. Однако в данной работе сочетанное использование результатов СЭГ и концентрации ТТГ (ориентируясь на ее значение выше медианы

Рис. 2. Примеры соноэластографического исследования щитовидной железы.

а – пациентка Д-я, заключительный диагноз – фолликулярная аденома щитовидной железы, ложноположительное заключение эластографии;
 б – пациентка З-я, заключительный диагноз – папиллярная карцинома щитовидной железы, истинноположительное заключение эластографии;
 в – пациентка Л-а, заключительный диагноз – папиллярная карцинома щитовидной железы, ложноотрицательное заключение эластографии.



Количественная характеристика параметров, характеризующих больных, и результаты их обследования (Ме (нижний и верхний квартили))

Параметр	Вся группа (n = 81)	Доброкачественные узлы (n = 20)	Рак щитовидной железы (n = 61)	U
Возраст, лет	51,0 (34,0; 60,0)	55,5 (40,0; 60,0)	49,0 (32,0; 59,0)	529,5 ($p < 0,38$)
ИМТ, кг/м ²	26,9 (23,4; 31,1)	24,4 (21,9; 27,6)	28,0 (24,54; 32,27)	416,0 ($p < 0,04$)
SR, усл. ед.	3,0 (1,0; 6,0)	2,4 (1,0; 3,6)	3,0 (1,52; 6,3)	495,0 ($p < 0,21$)
Объем ЩЖ, мл	13,4 (7,94; 21,35)	13,0 (8,74; 17,67)	13,4 (7,75; 21,46)	604,0 ($p < 0,95$)
Размер узла по УЗИ, мм	20,0 (14,0; 30,0)	21,0 (15,0; 28,5)	20,0 (12,0; 34,0)	578,0 ($p < 0,72$)
Размер оперированного узла, мм	15,0 (11,0; 25,0)	20,0 (15,0; 27,5)	15,0 (9,0; 25,0)	493,0 ($p < 0,20$)
ТТГ, мМЕд/мл	1,4 (0,89; 2,26)	1,0 (0,61; 2,28)	1,49 (1,0; 2,26)	466,5 ($p < 0,12$)
свТ ₄ , пмоль/л	15,6 (13,39; 17,92)	14,4 (12,9; 17,26)	16,0 (13,56; 18,06)	476,5 ($p < 0,17$)
ТГб, нг/мл	15,0 (4,62; 58,6)	21,7 (8,9; 33,11)	12,0 (4,1; 61,27)	458,5 ($p < 0,50$)
Ат к ТГб, усл. ед.	38,3 (27,02; 86,83)	38,3 (29,21; 51,6)	37,9 (24,47; 88,9)	476,0 ($p < 1,00$)
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,99; 5,65)	5,3 (5,03; 5,6)	5,3 (4,99; 5,80)	594,5 ($p < 0,87$)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; SR – соотношение эластографической плотности узла щитовидной железы и мышечной ткани; ТГб – тиреоглобулин, Ат к ТГб – антитела к ТГб; n – число обследуемых; U – критерий Манна–Уитни.

для всей группы, т.е. >1,46 мМЕд/мл (см. таблицу)), как и уровня глюкозы в крови (>5,3 ммоль/л), не приводило к изменению СЭГ-специфичности. В то же время комбинация цветности СЭГ с величиной ИМТ (>26,9 кг/м²) приводила к увеличению специфичности метода до 70%. Значимость такого заключения находит косвенное подтверждение и в литературе, указывающей на повышение риска РЩЖ у больных, страдающих ожирением и инсулинорезистентностью [24, 25]. Однако работы, в которых проводилось бы изучение влияния ожирения на показатели СЭГ при узловых образованиях щитовидной железы, нам не известны. Между тем это может представлять самостоятельный интерес с научно-прикладной точки зрения, поскольку не исключена возможность варьирующего влияния различной степени ожирения как на диагностический потенциал СЭГ, так и на риск развития РЩЖ.

Кроме того, следует добавить, что в нашей предыдущей работе [4] уровень ТТГ в крови у больных РЩЖ имел тенденцию к более высокому значению, чем у пациентов с доброкачественными узлами. Однако при увеличении количества обследуемых, включенных в исследование, эта тенденция стала заметно слабее. Данные литературы в этом отношении тоже разнятся. Одни авторы находят повышение уровня ТТГ у больных РЩЖ [1, 4, 22], в то время как другие, особенно при наличии аутоиммунного тиреоидита, не обнаруживают подобных различий [16, 17]. Как и прежде [4], объем щитовидной железы, размер узла как по УЗИ, так и при оценке операционного материала, наравне с уровнем св.Т₄, ТГб и Ат к ТГб, существенно в исследуемых группах не различались.

Не выявлены различия в группах и по показателю SR. Хотя уровень SR более 3,0 у больных РЩЖ обнаруживался чаще, чем при доброкачественных

образованиях (57,4% против 40,0%), однако статистической значимости между различиями достигнуто не было, $\chi^2 = 1,83$ (число степеней свободы $df = 1$, $p = 0,18$). Полученные нами данные в значительной степени согласуются с работой Y. Chong и соавт. [11] в отношении показателя SR и цветности узла, а также с теми работами, в которых были сомнения по поводу возможности изолированного применения СЭГ для диагностики РЩЖ [2, 19, 20, 26, 27, 28]. В то же время подобные выводы отличаются от результатов немого числа исследований, в которых выявлялось достоверное различие между группами по данным SR [8, 17, 20, 23]. Возможно, это связано с тем, что пятую часть пациентов, страдающих РЩЖ, в нашей группе составляли больные с фолликулярными карциномами, а группа сравнения в основном была представлена больными с фолликулярными аденомами, при которых, по данным литературы, наиболее часто встречаются менее плотные образования [2, 10, 22, 28].

Таким образом, на основании вышесказанного можно прийти к заключению о том, что компрессионная эластография в режиме реального времени, или СЭГ, обладает несколько большей диагностической точностью в отношении выявления РЩЖ, чем ТАБ. Специфичность СЭГ может быть увеличена путем сочетания как с результатами ТАБ, так и с результатами антропометрии обследуемых, что существенно с точки зрения продолжения этого направления исследований. В то же время в литературе широко обсуждается вопрос о преимуществах эластографии в варианте сдвиговой волны перед СЭГ [2, 8, 21, 31]. В основном все доводы сводятся к тому, что при использовании эластографии сдвиговой волны полученные данные объективны, независимы от оператора, носят количественный, а не качественный характер. Тем не менее появляются и данные, свидетельствующие, что

стандартное УЗ-обследование в В-режиме не уступает эластографии сдвиговой волны и даже повышает ее эффективность [15]. Все это требует дальнейшего изучения, а возможно, и проведения дополнительных исследований, позволяющих оценить диагностическую значимость как эластографии в режиме сдвиговой волны, так и СЭГ в предоперационной диагностике, особенно фолликулярного рака, в том числе в комбинации как с наиболее зарекомендовавшими себя методическими подходами, так и с ранее мало использовавшимися с этой целью параметрами.

Список литературы

1. Берштейн ЛМ. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практическая онкология. 2007;8(1):1-8.
2. Гурсой А, Эрдоган МФ. УЗИ узловых образований щитовидной железы: современный подход. Тиронет. 2012;3:3-15.
3. Зубарев АВ, Башилов ВП, Гажонова ВЕ и др. Соноэластография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011;5:25-28.
4. Костромина ЕВ, Берштейн ЛМ, Васильев ДА и др. Сопоставление результатов эластографии с гормонально-метаболическим статусом больных при диагностике новообразований щитовидной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(1):78-82.
5. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Дедов ИИ. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс. 2003;48с.
6. Митьков ВВ, Хуако СА, Ампилогова ЭР, Митькова МД. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;2:115-120.
7. Новик ВИ, Красильникова ЛА, Юдковская ИЛ. Результаты цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы (20-летний опыт). Вопросы онкологии. 1997;43(2):202-205.
8. Сенча АН, Могутов МС, Патрунов ЮН и др. Количественные и качественные показатели ультразвуковой эластографии в диагностике рака щитовидной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013;5:85-98.
9. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2002;266с.
10. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. Thyroid. 2010;20(10):1145-1150.
11. Chong Y, Shin JH, Ko ES, Han BK. Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better? Clin Radiol. 2013;68(12):1241-1246.
12. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med. 2013;34(3):238-253.
13. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. Radiology. 2003;43(10):850-855.
14. Hong Y, Liu X, Li Z et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. J Ultrasound Med. 2009;28(7):861-867.
15. Kim H, Kim JA, Son EJ, Youk JH. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. Eur Radiol 2013;23(9):2532-2537.
16. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2682-2692.
17. Mehrotra P, McQueen A, Kolla S et al. Does elastography reduce the need for thyroid FNAs? Clin Endocrin. 2013;78(6):942-949.
18. Merino S, Arrazola J, Cardenas A et al. Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care. AJNR. Am J Neuroradiol. 2011;32(11):2142-2148.
19. Moon HJ, Sung JM, Kim EK et al. Diagnostic performance of grayscale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology. 2012;262(3):1002-1013.
20. Negro R, Valcavi R, Toulis KA. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. Endocr Pract. 2013;19(2):212-218.
21. Park YJ, Kim JA, Son EJ et al. Quantitative shear wave elastography as a prognostic implication of papillary thyroid carcinoma (PTC): elasticity index can predict extrathyroidal extension (ETE). Ann Surg Oncol. 2013;20(8):2765-2771.
22. Pradeep PV, Vissa S. Follicular neoplasm involving one lobe of thyroid: is hemithyroidectomy the adequate initial procedure? Ir J Med Sci. 2013;182(1):37-40.
23. Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. Am J Roentgenol. 2013;200(6):1317-1326.
24. Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Rel Disorders. 2009;7(4):375-380.
25. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. Int J Cancer. 2012;131(6):E1004-1014.
26. Rivo-Vazquez A, Rodriguez-Lorenzo A, Rivo-Vazquez JE et al. The use of ultrasound elastography in the assessment of malignancy risk in thyroid nodules and multinodular goitres. Clin Endocrinol. 2013;79(6):887-891.
27. Russ G, Royer B, Bigorgne C et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrin. 2013;168(5):649-655.
28. Unluturk U, Erdogan MF, Demir O et al. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. Thyroid. 2012;22(10):1031-1038.
29. Wang C-CC, Friedman L, Kennedy GC et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. Thyroid. 2011;21(3):243-251.
30. Wang H, Brylka D, Sun LN et al. Comparison of strain ratio with elastography score system in differentiating malignant from benign thyroid nodules. Clin Imaging. 2013;37(1):50-55.
31. Zhang B, Ma X, Wu N et al. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. J Ultrasound Med. 2013;32(12):2163-2169.