

Роль эндокринных показателей при диагностике рака щитовидной железы путем ультразвуковой компрессионной эластографии

Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, З.А. Раджабова, Л.А. Красильникова,
Д.А. Ракитина, А.В. Гурин, Р.А. Нажмудинов, И.В. Дунаевский, Л.М. Берштейн
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Дмитрий Алексеевич Васильев dvasilyev@hotmail.com

Роль эластографии в режиме реального времени, или ультразвуковой компрессионной эластографии, в диагностике рака щитовидной железы широко обсуждается в последнее время. Однако влияние эндокринной составляющей на улучшение диагностической точности рака щитовидной железы методом ультразвуковой компрессионной эластографии практически неизвестно. Изучение этого влияния и явилось целью нашего исследования.

В исследование были включены 128 пациентов (31 – с доброкачественными опухолями и 97 – с раком щитовидной железы: 13 – с фолликулярными и 84 – с папиллярными карциномами). Средний возраст пациентов составил $48,3 \pm 15,9$ года. Подтверждено, что преимущественно синий цвет (эластотипы 4–5) при выполнении ультразвуковой компрессионной эластографии у больных раком щитовидной железы встречается достоверно чаще (73,2 % против 25,8 %), чем у пациентов с доброкачественными аденомами ($\chi^2 = 18,96$; $p = 0,0001$). Показатели диагностической чувствительности, специфичности и точности метода ультразвуковой компрессионной эластографии составили 90,7; 54,8 и 82,0 % соответственно, что совпадает с аналогичными данными, полученными при тонкоигольной аспирационной биопсии – 95,9; 45,2 и 83,6 % соответственно. Увеличить специфичность ультразвуковой компрессионной эластографии позволяет сопоставление ее с результатами тонкоигольной аспирационной биопсии (до 65,0 %), индексом массы тела (до 70,0 %), предоперационным уровнем гликемии (до 64,7 %) и уровнем тиреотропного гормона (до 63,2 %).

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ультразвуковая компрессионная эластография, соноэластография, диагностика, гормонально-метаболический статус, тонкоигольная аспирационная биопсия, индекс массы тела, уровень гликемии, уровень тиреотропного гормона

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-39-44

The role of endocrine factors in diagnostics of thyroid cancer by sonoelastography

D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, Z.A. Radzhabova, L.A. Krasilnikova,
D.A. Rakitina, A.V. Gurin, R.A. Nazhmudinov, I.V. Dunaevskiy, L.M. Berstein

Department of Urologic Oncology, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

The role of real-time elastography or sonoelastography has been widely discussed recently. However, there are practically no publications which showed the influence of endocrine status in the process for improving of diagnostic value of this method; this issue was the aim of our study. 128 patients (31 – benign adenomas and 97 – thyroid cancer: 13 – follicular and 84 – papillary) were evaluated prospectively. Mean age was 48.3 ± 15.9 years. It was confirmed that the blue colour or 4–5 elastotype of sonoelastography was mainly discovered in thyroid cancer vs adenoma (73.2 % vs 25.8 %, $\chi^2 = 18.96$, $p = 0.0001$). Parameters of the sensitivity, specificity and accuracy were equal 90.7 %, 54.8 % and 82.0 % for sonoelastography, and 95.9 %, 45.2 % and 83.6 % for fine-needle aspiration biopsy, respectively. The combination of sonoelastography with fine-needle aspiration biopsy or with body mass index, pre-surgical glucose or thyroid-stimulating hormone level increased specificity of sonoelastography by 65.0 %, 70.0 %, 64.7 % and 63.2 %, respectively. Thus, sonoelastography had the same diagnostic accuracy as fine-needle aspiration biopsy in predicting of thyroid cancer. The specificity of sonoelastography could be increased by combination with fine-needle aspiration biopsy as well as thyroid-stimulating hormone or glucose level and body mass index value.

Key words: thyroid cancer, ultrasound compression elastography, sonoelastography, diagnosis, hormonal and metabolic status, fine-needle aspiration biopsy, body mass index, glycemic level, thyroid-stimulating hormone

Введение

В доступной литературе можно обнаружить около 200 ссылок на статьи и на 4 метаанализа, посвященные роли эластографии в режиме реального времени, или ультразвуковой компрессионной эластографии (УКЭ), как дополнению к стандартному ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы в В-режиме в целях дифференциальной диагностики узловых образований [1–5]. В основе УКЭ лежит способность любой ткани к сжатию, или компрессии. Известно, что малигнизированная ткань жестче, чем немалигнизированная и, соответственно, натяжение в ней ниже, чем в окружающей ткани, что обуславливает надежность метода УКЭ. Однако говорить об отказе от тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ) особенно при «мягких», т. е. неподозрительных, узлах на сегодняшний день преждевременно [6, 7].

Тем не менее, в подтверждение значимости УКЭ для диагностики РЩЖ стоит упомянуть об опубликованных недавно метаанализах, в которых показано преимущество этой методики перед стандартными ультразвуковыми признаками злокачественного образования [4, 5, 8, 9]. Кроме того, Европейская Федерация обществ по ультразвуковой технике в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) настойчиво рекомендует в своих руководствах применение любого вида эластографии как при оценке узловых образований щитовидной железы, так и для более точного наведения иглы при ТАБ [10]. Однако следует отметить, что практически во всех исследованиях оценивали лишь клиническую роль УКЭ, не затрагивая эндокринную составляющую данного процесса. В предыдущих публикациях [1, 11] нами обсуждался этот вопрос, но с привлечением данных меньшего числа больных, что не всегда соответствовало международной статистике. В настоящей работе мы оценивали УКЭ не только с точки зрения точности при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы, но и сопоставляли ее результаты с гормонально-метаболическим статусом обследуемых пациентов (на большем чем ранее материале) с целью улучшить диагностическую значимость этой методики.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 128 пациентов (103 женщины и 25 мужчин), возраст которых варьировал от 18 до 82 лет (в среднем $48,3 \pm 15,9$ года). ТАБ с последующей цитологической оценкой выполнялась всем больным, как правило, за 3–4 нед до операции. Все пациенты, включенные в исследование, подвергались оперативному лечению. По результатам морфологической оценки операционного материала больные были разделены на группы. В 1-ю группу во-

шел 31 пациент с доброкачественными образованиями (29 – с фолликулярными аденомами, 1 – с тиреоидитом Хашимото и 1 – с тиреоидитом Риделя), во 2-ю группу – 97 больных с диагностированным РЩЖ (13 – с фолликулярными и 84 – с папиллярными карциномами). У всех обследуемых пациентов проводилось изучение гормонально-метаболического статуса в сроки от 0,5 до 2,0 мес до операции. Оно включало определение как антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), так и оценку гормонального профиля и уровня глюкозы в крови, взятой натощак. Анализ уровня гормонов осуществлялся иммуноферментным методом: тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (свТ4) измеряли с помощью наборов фирмы DRG, Instruments GmbH (Германия), тиреоглобулин (ТГб) и антитела к ТГб (Ат к ТГб) – наборами фирмы Orgentec, Diagnostik GmbH (Германия). Уровень глюкозы крови определяли энзимокolorиметрическим методом с использованием набора фирмы «Импакт» (Россия). Аутоиммунный тиреоидит с повышенным титром Ат к ТГб (выше 200,0) встречался у 2 (6 %) пациенток в группе доброкачественных образований и у 9 (9 %) в группе РЩЖ. 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.

УЗИ щитовидной железы в стандартном В-режиме и УКЭ выполняли на ультразвуковых сканерах Hitachi HI Vision 900 и Aloka Prosound A7, для которых возможность проведения УКЭ является одной из встроенных функций. При УЗИ оценивались размер образований, объем щитовидной железы, цвет узла, который варьировал от красно-зеленого до преимущественно синего, а также класс цвета (эластотипы 1–5) с возрастанием балльности по мере сдвига от красного к синему цвету. При преимущественно синем цвете картирования (эластотипы 4–5) считали возможным наличие диагноза РЩЖ. Кроме того, мы рассчитывали коэффициент деформации (strain ratio, SR), характеризующий отношение плотности узла к плотности расположенной вблизи ткани кивательной мышцы [1, 11, 12]. При наличии многоузлового процесса для оценки результатов использовался наиболее подозрительный и плотный узел.

Обработка результатов проводилась в программе Statistica 7.0 (StatSoft, США), расчет чувствительности, специфичности и точности (безошибочности) осуществлялся согласно рекомендациям В.И. Юнкерова и соавт. [13]. Попытка улучшения специфичности УКЭ осуществлялась отдельно в группах выше или ниже медианы гормонально-метаболических показателей, рассчитанных как для всех пациентов, так и для больных группы доброкачественных аденом. Большинство оцениваемых параметров, которые не укладывались

в нормальное распределение, представлены в виде медианы (нижнего и верхнего квартилей), а статистическая обработка данных осуществлялась соответствующими непараметрическими методами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В настоящее время мало кем оспаривается факт, что основным методом дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы является ТАБ. По нашим данным, совпадение результатов цитологического (на основе ТАБ) и гистологического исследований по принципу «рак»/«не рак» имело место в 107 (83,6 %) из 128 наблюдений, что характеризует точность биопсии. Чувствительность метода ТАБ оказалась весьма высокой (95,9 %), в то время как его специфичность составила лишь 45,2 %. Как и следовало ожидать, наибольшие трудности возникали при диагностике образований фолликулярной природы (в нашем исследовании ими были представлены 13,4 % случаев карцином и практически все доброкачественные опухоли). Показатели, полученные нами, в значительной степени соответствуют данным литературы, согласно которым чувствительность ТАБ достигает 95 %, а специфичность — 47–48 % при всех типах образований [14]. В то же время, по данным других метаанализов [4, 8], чувствительность этого метода при выявлении РЩЖ составила 54–90 %, а специфичность — 60–96 %, что, не исключено, могло быть связано с привлечением к исследованию преимущественно папиллярных карцином.

Столь невысокая, как в нашем исследовании, специфичность метода уже давно заставляет искать дополнительные пути улучшения результатов ТАБ и альтернативные методы диагностики. Одним из таких методов является УКЭ, применяемая в дополнение к стандартному УЗИ щитовидной железы в В-режиме и характеризующаяся цветом оцениваемых узлов и/или цветовым эластотипом. По результатам полученных нами данных, синий цвет узлов характерен для пациентов с РЩЖ, а красно-зеленый или преимущественно зеленый цвет спектра соответствует доброкачественным образованиям при аденомах: 73,2 % против 25,8 % ($\chi^2 = 18,96$; число степеней свободы $df = 1$; $p = 0,0001$) (рис. 1–3). При ориентации на цветовой эластотип точность УКЭ составила 82,0 %, а чувствительность и специфичность — 90,7 и 54,8 % соответственно. С одной стороны, уровень специфичности при УКЭ несколько выше, чем при ТАБ, однако говорить о преимуществах одного метода над другим нельзя, так как точность их одинакова. С другой стороны, при комбинировании показателей УКЭ с результатами ТАБ специфичность диагностической процедуры увеличивалась до 65 %, но нам не удалось обнаружить подобного

подхода к оценке результатов в доступной литературе. В одном из метаанализов чувствительность УКЭ достигала 90 % (доверительный интервал (ДИ) 85–95), а специфичность 92 % (ДИ 88–96) [8], хотя эта информация и не подтвердилась данными другого суммирующего исследования, в котором чувствительность и специфичность составили 86,0 (ДИ 81,9–89,4) и 66,7 (ДИ 63,4–69,9) % соответственно [4]. При этом следует отметить, что наибольшую трудность для диагностической оценки узловых образований при УКЭ составляет картирование зелено-синим цветом (эластотип 3), которое в нашем исследовании встречалось в 20 % случаев в 1-й группе и в 29 % во 2-й.

В табл. 1 приведены основные рассматриваемые нами показатели. Видно, что при увеличении числа включенных в исследование пациентов появились достоверные различия между группами «рак»/«не рак» по величине ИМТ и размеру узлов, особенно оцениваемых во время операции. В то же время, как и в нескольких предыдущих наших работах [1, 11], уровень ТТГ в крови не отличался в группах сравнения (см. табл. 1), что подтверждает данные некоторых исследований, в которых не исключали пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [15, 16]. Как и прежде [1, 11], между сравниваемыми группами не было достоверных различий и по ряду других показателей: объему щитовидной железы, уровням свТ4, ТГб, Ат к ТГб и глюкозы в крови (см. табл. 1).

Ранее нами было показано [1, 11], что повысить специфичность УКЭ можно с помощью комбинации цветности с уровнем ТТГ и глюкозы в крови, а также с величиной ИМТ. В данной работе сочетание результатов УКЭ и концентрации ТТГ (при его значениях ниже медианы для всех пациентов, т. е. $< 1,43$ мМЕд/мл (см. табл. 1, 2)) приводило к увеличению специфичности УКЭ до 63,2 %, а при ориентации на уровень глюкозы в крови $< 5,3$ ммоль/л — до 64,7 %. Чуть большее влияние на специфичность УКЭ зафиксировано при ориентации на уровни ТТГ и глюкозы выше медианы в группе пациентов с доброкачественными аденомами (см. табл. 2). В то же время комбинация цветности УКЭ с величиной ИМТ ниже медианы ($< 26,3$ кг/м²) не приводила к повышению специфичности метода у всех больных, тогда как с показателем выше медианы увеличивало ее до 70 % ($p < 0,05$). При ориентации на медиану ИМТ у пациентов группы доброкачественных образований направленность изменений была аналогичной, но увеличение специфичности не было значительным (60 %). Влияния уровня ТГб на специфичность УКЭ выявлено не было.

Полученные данные, с одной стороны, косвенно подтверждают возможность участия нарушений углеводного обмена и/или инсулинорезистентности, наравне с тенденцией к гипотиреозу, в патогенезе РЩЖ [15, 17, 18]. С другой стороны, в связи с тем, что ИМТ

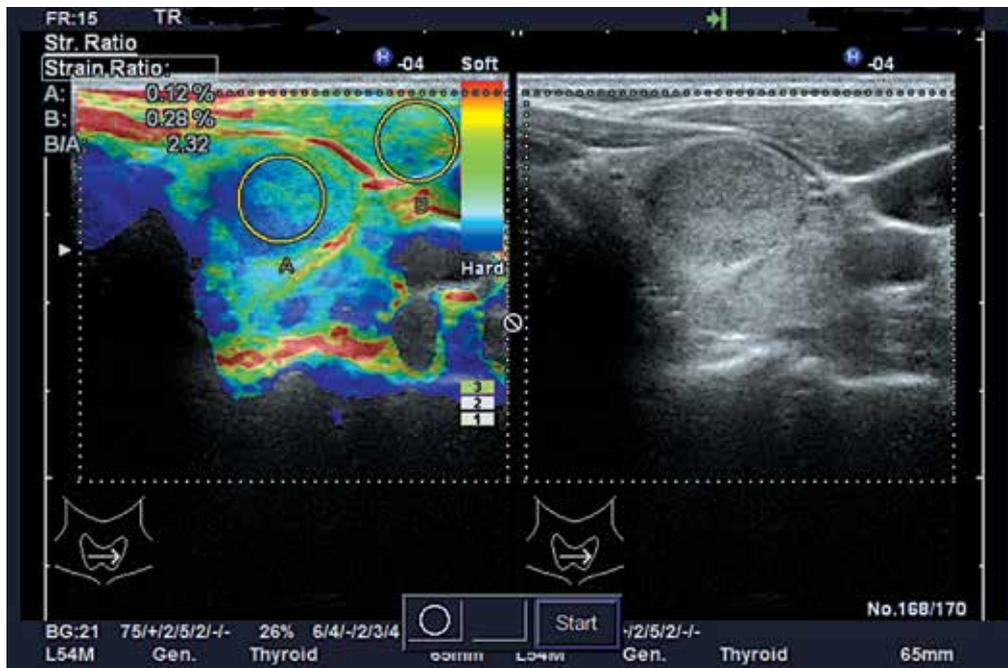


Рис. 1. Пациентка А., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз – фолликулярная аденома щитовидной железы, ложноположительное заключение эластографии

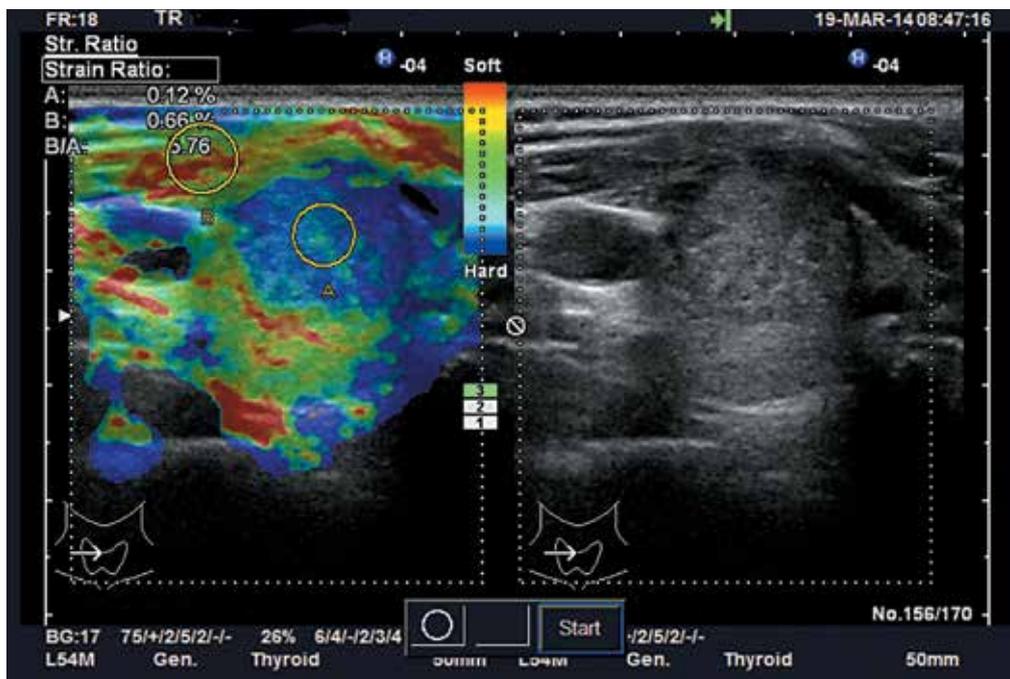


Рис. 2. Пациентка Б., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз – папиллярная карцинома щитовидной железы, истинноположительное заключение эластографии

у пациентов 1-й группы был достоверно ниже, чем в группе РЩЖ, принимать во внимание данные нарушения представляется преждевременным и требующим дальнейшего исследования. В изученной литературе за исключением наших собственных публика-

ций [1, 11] нет данных о непосредственном влиянии избыточной массы тела на результаты УКЭ при узловых образованиях щитовидной железы.

Следует добавить, что уровень $SR > 3,0$ у больных РЩЖ встречался чаще, чем при доброкачественных

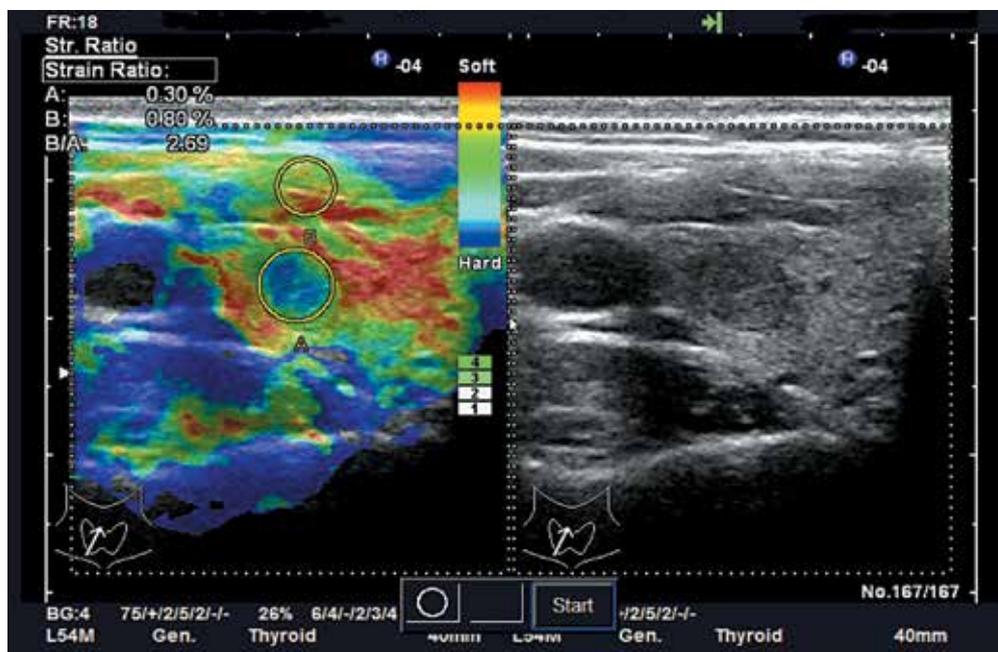


Рис. 3. Пациентка В., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз – папиллярная карцинома щитовидной железы, ложноотрицательное заключение эластографии

Таблица 1. Количественная характеристика параметров, характеризующих больных и результаты их обследования, медиана (нижний и верхний квартили)

Показатель	Все пациенты, n = 128	1-я группа, n = 31	2-я группа, n = 97	U (p)
Возраст, годы	50,5 (34,5; 60,0)	45,0 (35,0; 60,0)	51,0 (34,0; 60,0)	1494,0 (< 0,96)
ИМТ, кг/м ²	26,3 (22,7; 30,2)	23,9 (21,0; 28,5)	27,5 (24,3; 30,9)	1040,0 (< 0,01)
SR, усл. ед.	3,4 (1,7; 7,0)	2,6 (1,3; 4,4)	3,8 (2,0; 7,96)	1151,5 (< 0,05)
Объем щитовидной железы, мл	12,5 (8,40; 17,70)	12,5 (8,78; 16,64)	12,4 (7,94; 18,04)	1397,0 (< 0,74)
Размер узла по результатам УЗИ, мм	18,0 (11,0; 29,0)	21,0 (15,0; 33,0)	17,0 (11,0; 27,5)	1152,5 (< 0,06)
Размер узла по результатам операции, мм	15,0 (9,0; 25,0)	20,0 (15,0; 30,0)	12,0 (8,0; 23,0)	946,5 (< 0,002)
ТТГ, мМЕд/мл	1,43 (0,90; 2,30)	1,07 (0,80; 2,31)	1,48 (0,95; 2,29)	1219,5 (< 0,12)
СвТ4, пмоль/л	15,3 (13,2; 17,4)	14,4 (12,9; 16,8)	15,5 (13,3; 17,8)	1183,0 (< 0,25)
ТГб, нг/мл	15,1 (4,6; 48,4)	22,7 (10,0; 48,4)	12,1 (4,2; 47,9)	933,0 (< 0,27)
Ат к ТГб, усл. ед.	35,9 (20,1; 86,8)	35,4 (16,0; 47,0)	35,9 (20,1; 97,6)	968,0 (< 0,43)
Глюкоза, моль/л	5,35 (5,0; 5,67)	5,29 (4,61; 6,20)	5,38 (5,05; 5,80)	1383,0 (< 0,62)

Примечание. U – критерий Манна–Уитни; 1-я группа – пациенты с доброкачественными образованиями щитовидной железы; 2-я группа – пациенты с высокодифференцированными карциномами щитовидной железы.

образованиях (65,0 % против 45,2 %; $\chi^2 = 3,06$; число степеней свободы $df = 1$; $p = 0,08$). В то же время значение показателя SR было достоверно выше в группе больных РЩЖ по сравнению с контрольной группой $U = 1151,5$; $p < 0,05$ (см. табл. 1). Полученные нами данные соответствуют информации, представленной в работе Y. Chong и соавт. [19] в отношении показателя SR и цветности узла, а также в публикациях, в которых

оспаривалось изолированное применение УКЭ для диагностики РЩЖ [5–7, 20, 21]. При оценке предсказательной способности уровня SR выявлено, что точность его составила 62,5 %, а чувствительность и специфичность – 64,9 и 54,8 % соответственно. Повысить специфичность данного показателя способно его сопоставление с результатами исследования уровня в крови глюкозы (до 64,7 %) и ТГб (до 70,0 %) (см. табл. 2).

Не выявлено существенного влияния на специфичность использования критерия SR при сочетании этого параметра с величиной ИМТ.

Выводы

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что компрессионная эластография в режиме реального времени обладает схожей с ТАБ диагностической точностью при выявлении РЩЖ. Специфичность УКЭ может быть увеличена путем сочетания ее результатов с данными ТАБ или эндокринологического обследования: дооперационным уровнем ТТГ, глюкозы и ИМТ, что представляется важным для продолжения этого направления исследований и понимания возможной роли учета гормонально-метаболических факторов в диагностическом процессе.

Таблица 2. Изменение специфичности УКЭ* при сочетании с гормонально-метаболическими параметрами

Гормонально-метаболические параметры	Специфичность при сочетании результатов УКЭ с величиной гормонально-метаболического параметра ниже медианы			
	все пациенты, n = 128		1-я группа, n = 31	
	цветность	SR	цветность	SR
ИМТ, кг/м ²	47,6	57,1	50,5	50,0
Глюкоза, моль/л	64,7	64,7	71,4**	64,3
ТТГ, мМЕд/мл	63,2	47,4	68,8**	56,3
ТГб, мг/мл	50,0	70,0**	46,2	61,5

*Исходная специфичность УКЭ составляет 54,8 %. **Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными результатами УКЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костромина Е.В., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. Сопоставление результатов эластографии с гормонально-метаболическим статусом больных при диагностике новообразований щитовидной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):78–82. [Kostromina E.V., Berstein L.M., Vasiliev D.A. et al. Comparison of elastoscans results with the hormonal & metabolic status of patients at the diagnosis of growths of the thyroid gland. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2013;59(1):78–82. (In Russ.)].
2. Митьков В.В., Хуако С.А., Ампилогова Э.Р., Митькова М.Д. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2011;2:115–20. [Mit'kov V.V., Huako S.A., Ampilogo E.R., Mit'kova M.D. Evaluation of the reproducibility of results of the quantitative ultrasonic elastography. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics 2011;2:115–20. (In Russ.)].
3. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. Radiologe 2003;43(10):850–5.
4. Ghajarzadeh M., Sodagari F., Shakiba M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2014;202(4):W379–89.
5. Sun J., Cai J., Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. J Ultrasound Med 2014;33(3):495–502.
6. Moon H.J., Sung J.M., Kim E.K. et al. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology 2012;262(3):1002–13.
7. Rivo-Vázquez Á., Rodriguez-Lorenzo Á., Rivo-Vázquez J.E. et al. The use of ultrasound elastography in the assessment of malignancy risk in thyroid nodules and multinodular goitres. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;79(6):887–91.
8. 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):1145–50.
9. Razavi S.A., Hadduck T.A., Sadigh G., Dwamena B.A. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2013;200(6):1317–26.
10. 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):238–53.
11. Васильев Д.А., Костромина Е.В., Раджабова З.А. и др. Пути улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология 2014;10(1):38–43. [Vasiliev D.A., Kostromina E.V., Rajabova Z.A. et al. Ways of improvement of the diagnostic value of sonoelastography at the differential diagnostics of palpable abnormalities of the thyroid gland. Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology 2014;10(1):38–43. (In Russ.)].
12. 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):861–7.
13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. [Yunkerov V.I., Grigoriev S.G. Mathematic and statistic processing of the medical research data. Saint-Petersburg: VMedA, 2002. (In Russ.)].
14. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. Thyroid 2011;21(3):243–51.
15. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2682–92.
16. Mehrtra P., McQueen A., Kolla S. et al. Does elastography reduce the need for thyroid FNAs? Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(6):942–9.
17. Rezzónico J.N., Rezzónico M., Pusiol E. et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Relat Disord 2009;7(4):375–80.
18. 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):E1004–14.
19. Chong Y., Shin J.H., Ko E.S., Han B.K. Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better? Clin Radiol 2013;68(12):1241–6.
20. Negro R., Valcavi R., Toulis K.A. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. Endocr Pract 2013;19(2):212–8.
21. 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 Endocrinol 2013;168(5):649–55.