

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Evaluation of thyroid nodules with ultrasound elastography: a literature review

Eimantas Dumskis¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University*

Abstract

Thyroid nodules are a common clinical problem. Palpable nodules are found in about 5 % of the population, however, accidentally noticed during a routine ultrasound check in about 67 % of all people. Whenever nodules are found in the thyroid, they are being tracked with ultrasound within time and when there is a suspicion of possible malignance – a fine-needle aspiration biopsy is performed. Although aspiration biopsy for thyroid nodules is being held as a gold standard, there is always room and a possibility for error and complications. Ultrasound elastography provides elastography and viscosity measurements of tissue and nodules which can be helpful to decide the possibility of malignance. Elastography measurements, being non-invasive, has its drawbacks and they should always be considered individually depending on the region or nodule being measured. The purpose of this literature review is to scope the newest literature about the diagnostics of thyroid nodules, risk evaluation of their malignancy when ultrasound elastography is being used.

Keywords: thyroid nodules, ultrasound, elastography.

Skydliaukės mazgų įvertinimas naudojant ultragarsinę elastografiją: literatūros apžvalga

Eimantas Dumskis¹

¹*Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas*

Santrauka

Skydliaukės mazgai yra plačiai paplitusi klinikinė problema. Apčiuopiami mazgai randami 5 % visos populiacijos, tačiau atsitiktinai pastebimi rutininio ultragarsinio tyrimo metu pas 67 % žmonių. Esant skydliaukėje mazgų, jie būna sektini ultragarsiniu ištyrimu ir atsiradus įtarimams dėl galimo piktybiškumo atliekama plonos adatos aspiracinė biopsija. Nors aspiracinė biopsija įtariamams skydliaukės piktybiniam mazgam laikyta auksiniu standartu, visuomet yra rizika, nors ir maža, tam tikroms komplikacijoms. Ultragarsinė elastografija leidžia matuoti audinių, mazgų elastingumą bei viskoziškumą, kas padeda geriau įvertinti piktybiškumo riziką. Elastografijos įvertinimas, nors ir neinvazinis, tačiau turi savo trūkumų, į kuriuos visuomet reikia atkreipti dėmesį individualiai, priklausomai nuo vertinamos srities ar darinio. Šios literatūros apžvalgos tikslas yra apžvelgti naujausius literatūros duomenis apie skydliaukės mazgų diagnostiką, jų piktybiškumo įvertinimą, pasitelkus ultragarsinę elastografiją.

Raktažodžiai: skydliaukės mazgai, ultragarsas, elastografija.

Įvadas

Skyd liaukės mazgai yra plačiai paplitusi klinikinė problema. Apčiuopiami mazgai randami 5% visos populiacijos, tačiau atsitiktinai pastebimi rutininio ultragarsinio tyrimo metu pas 67% žmonių (1). Greičiausiai šiuo metu toks išaugęs atvejų skaičius yra dėl padidėjusių ir geresnių diagnostikos galimybių (2). Klinikinė šių skyd liaukės mazgų diagnostika svarbi dėl to, jog būtina diferencijuoti gerybinius darinius nuo piktybinių, kurių pasitaiko nuo 7% iki 15%, priklausomai nuo tiriamųjų amžiaus, lyties, šeiminės anamnezės, ekspozicijos radiacijai bei kitų faktorių (3). Ultragarasinis ištyrimas, vertinant skyd liaukės mazgų piktybiškumą, leidžia įvertinti mazgų dydį, ilgio-aukščio santykį, esamas netaisyklingas ribas bei morfologiją, tačiau ne visuomet iki galo aišku, ar reikalingas detalesnis, aspiracinės biopsijos ištyrimas, dėl galimo piktybiškumo (4). Nors aspiracinė biopsija įtariamams skyd liaukės piktybiniams mazgams laikyta auksiniu standartu, visuomet yra rizika, nors ir maža, tam tikroms komplikacijoms (5). Taip pat, nediferencijuotų skyd liaukės mazgų aspiracinės biopsijos neaiškūs citologiniai rezultatai pasitaiko nuo 3% iki 22%, iš kurių piktybiškumas galiausiai patvirtinamas nuo 4% iki 37% (6). Dėl šių priežasčių būtina remtis ir kitais diagnostiniais metodais. Ultragarasinė elastografija leidžia įvertinti audinių, mazgų elastingumą bei viskoziškumą, kas padeda geriau

įvertinti piktybiškumo riziką (7). Literatūroje yra duomenų, jog aukštesnę piktybiškumo riziką turintys mazgai yra kietesni (8). Šios literatūros apžvalgos tikslas yra apžvelgti naujausius literatūros duomenis apie skyd liaukės mazgų diagnostiką, jų piktybiškumo įvertinimą, pasitelkus ultragarasinę elastografiją.

Etiologija

Per pastaruosius 20 metų padarytas didelis progresas ties skyd liaukės vėžio diagnostika ir molekuliniais mechanizmais, kurie jį sukelia (9). Platus spektras būklių bei lėtinių ligų turi ryšį su skyd liaukės mazgų atsiradimu, tiek gerybinių, tiek piktybinių (10). Jonizuojanti spinduliuotė yra glaudžiai siejama su šios patologijos atsiradimu ir tikėtina, jog per metus apie 2 % populiacijos, buvusi ekspozicijoje, turės kokią nors šio susirgimo išraišką (11). Skyd liaukės mazgai, apčiuopti, ar pirmą kartą pastebėti ultragarsinio tyrimo metu, gali būti pavieniai, daugybiniai, solidiniai, cistiniai ar su cistine degeneracija bei funkcionuojantys arba ne (12). Taip pat jie gali būti skirstomi į neoplastinius ir ne neoplastinius. Neoplastiniai skyd liaukės mazgai gali būt ir gerybiniai, ir piktybiniai, iš kurių gerybiniams priskiriami nefunkcionuojantys ir funkcionuojantys. Ne neoplastiniai mazgai gali būti hipertrofiniai ir su uždegiminiu procesu (10).

Bethesda sistema

Skydliaukės mazgų piktybiškumui vertinti naudojama Bethesda citologijos sistema (13). Naudojant šią sistemą gydytojai patologai bei klinicistai geba tarpusavyje dalintis aiškia ir glausta informacija apie skydliaukes mazgus, jų diagnostiką bei gydymą. Bethesda sistemoje naudojamos šios šešios rekomenduojamos diagnostikos kategorijos (14):

- I. Nediagnozuotas ar nediferencijuotas (cistos turinys, ląstelių nebūvimas);
- II. Gerybinis (gerybiniai folikuliniai pakitimai);
- III. Nenustatyto reikšmingumo folikulinių ląstelių atipija (folikulinės ar limfoidinės ląstelės su atipija);

- IV. Įtartinas mazgas ar folikulinis mazgas (mikro folikulai, glaustai išsidėsčiusios ląstelės);
- V. Įtartinas piktybiškumas (60 % - 75 % piktybiškumo rizika);
- VI. Piktybiškas (97 % - 99 % piktybiškumo rizika).

Ši sistema ne tik puikiai tarnauja kaip komunikacinė sistema, bet tuo pačiu ir kaip diagnostinis bei prognostinis įrankis, padedantis nuspręsti tolimesnį paciento stebėjimą ar gydymą (15).

EU-TIRADS sistema

EU-TIRADS skydliaukės vaizdinimo sistema leidžia įvertinti esamų darinių piktybiškumo riziką ir padeda nuspręsti tolimesnius veiksmus. EU-TIRADS sistemos kategorijos, jų radinius ultragarsu bei piktybiškumo rizika aptariamoms 1-oje lentelėje (4).

Kategorija	Radiniai ultragarsu	Piktybiškumo rizika
EU-TIRADS 1: norma	Mazgų nėra	Nėra
EU-TIRADS 2: gerybinis	Cista Spongiforminės kilmės	~0 %
EU-TIRADS 3: maža rizika	Ovalus darinys, izoechogeniškas ar hiperechogeniškas	2~4 %
EU-TIRADS 4: vidutinė rizika	Ovalus darinys, šiek tiek hipoechogeniškas	6~17 %
EU-TIRADS 5: didelė rizika	Bent 1 iš paminėtų faktorių: <ul style="list-style-type: none"> – Netaisyklingos formos; – Nelygių kraštų; – Mikrokalcinatai; 	26~87 %

	– Išreikštas hipoechogeniškumas.	
--	----------------------------------	--

1 Lentelė. EU-TIRADS kategorijos ir jų piktybiškumo rizika.

Šios sistemos tikslas yra diferencijuoti gerybinius skydliaukės mazgus nuo piktybinių, jog būtų išvengta nereikalingų plonos adatos aspiracinių biopsijų ar diagnostinių operacijų. Tai leidžia laiku atlikti reikiamus tyrimus, diagnostines procedūras, kad būtų pasiekta geriausia išeitis pacientui (4).

Bendri elastografijos fizikiniai principai

Elastografija klasifikuojama į dvi grupes: statinę (angl. *quasistatic*) ir dinaminę (angl. *shear-wave imaging*), kuri dar skirstoma į impulsinę ir tęstinę. Statinė elastografija yra mechaninis suspaudimas, kuomet įvertinamas audinio standumas. Tuo tarpu dinaminė elastografija – tai skersinių bangų sužadimas ir jų matavimas audinyje (16). Pagal tai, koku greičiu sklinda skersinės bangos audinyje yra nusakomas audinio standumas – skersinės bangos per standų audinį sklinda greičiau, o per minkštą audinį – lėčiau, nes standesnis audinys priešinasi skersinės bangos deformacijai (17). Šios bangos greitis (c_s) apskaičiuojamas pagal bangos ilgį (λ) ir šių bangų dažnį (f) – $c_s = \lambda f$. Jis yra matuojamas metrais per sekundę (m/s) (16). Šis greitis gali būti konvertuotas į Young'o modulį E , kuriame standaus audinio vertė didelė, o minkšto – maža, pagal formulę $E = 3G$, kur G žymi skersinį modulį. Skersinis modulis apskaičiuojamas pagal formulę $G = \rho c_s^2$, kai ρ atitinka

audinio tankį (18,19). Būtent šių apskaičiuotų modulių vertės yra konvertuojamos į kilopaskalius, kuriais gaunamas audinio standumas.

Diagnostikos metodai

Statinės elastografijos (angl. *strain elastography*) dalinai kokybinis (angl. *semi-quantitative*) įvertinimas remiasi ultragarso pilkaja skale ir audinio standumo matavimu. Jos metu matuojamas darinio ilgio skirtumas prieš suspaudimą ir po jo (20,21). Dažniausiai šio metodo metu spaudimas yra išorinis – tyrėjui spaudžiant su davikliu į dominančią sritį. Tuo metu minkšti audiniai suspaudžiami lengviau, o kieti – sunkiau (22,23). Tai naudingas ir greitas tyrimas, kuomet norima įvertinti mazgo piktybiškumo riziką, nes standesni mazgai dažniau būna piktybiški (21). Kai kurie autoriai nurodo šios ultragarsinės elastografijos pranašumą, vertinant skydliaukės mazgus, prieš paprastą ultragarsinį ištyrimą (36). Statinė elastografija yra tikslus metodas su aukštesniu jautrumu bei specifiskumu, nei paprastas ultragarsinis ištyrimas, vertinant skydliaukės mazgus (8). Šio elastografijos metodo trūkumas yra tai, jog spaudimo rezultatai priklauso nuo tyrėjo, tad tam tikri matavimai tų pačių mazgų ar darinių gali skirtis (24).

Taško skersinių bangų elastografija (angl. *pSWE – point shear wave elastography*) remiasi akustinių jėgų impulso sužadiniu kiekybiniu audinio standumo vertinimu (25). Šio metodo metu akustinis pulsas yra fokusuojamas į vieną tašką audinyje ir nuo to taško pradeda sklindinti skersinės bangos – audinys yra sužadintas. Toje plokštumoje tuo pat metu rodomas ir anatomicinis vaizdas režimu (26). Priklausomai koku greičiu sklinda skersinės bangos (m/s), nustatomas audinio standumas. Naudojant šį metodą kartu matomos ir anatomicinės struktūros, tad galima lengviau parinkti tyrėją dominančią sritį (angl. *ROI – region of interest*), kurioje nėra kraujagyslių ar kitų, tyrimui maišančių, anatominių struktūrų (27).

2D – skersinės bangos elastografija (angl. *2D-SWE – 2D-shear-wave elastography*) vienu metu akustinį pulsą fokusuoja į daug sričių matomoje plokštumoje. Tokiu būdu skersinės bangos taip pat sklinda visoje plokštumoje (28). Matomas ir anatomicinis vaizdas ultragarso B režimu (29). Bangų sklindimo greitis konvertuojamas į Young'o modulį ir gaunamas audinio standumas kilopaskaliais. Šio metodo privalumas, jog yra matomas didesnis standumo žemėlapis ir jame galima pasirinkti ROI, taip išvengiant kitų anatominių struktūrų (30).

Plonos adatos aspiracinė biopsija yra rutininė procedūra skydliaukės mazgų vertinime kartu naudojant ultragarso (31). Pagrindinis šios procedūros trūkumas yra netinkamų mėginių kiekis, kuris neturėtų viršyti 20 % (32). Sėkmingos aspiracinės biopsijos atveju skydliaukės mazgų piktybiškumo

nustatymo tikslumas viršija 95 %, kuomet mėginys yra tinkamas (33). Tai leidžia manyti, jog šis metodas yra patikimas ir tikslus, tačiau tyrėjų aspiracinės biopsijos atlikimo patirtis, netinkamumo rizika bei nepastovumas skatina ieškoti ir kitų diagnostinių metodų (34).

Aptarimas

Taško ir 2D – skersinės bangos elastografijos metodai turi gerą jautrumą ir specifiskumą skydliaukės mazgams tirti bei yra rekomenduojami klinikinėje praktikoje (21). Tokios ultragarsinės elastografijos galimybės bei patikimumas leistų sumažinti nereikalingų aspiracinių biopsijų kiekį (8,35). Tačiau, skydliaukės mazgų ultragarsinė elastografija turi trūkumų, tad svarbu tinkamai juos įvertinti (18). Taip pat, šios elastografijos technikos gali matuoti audinio viskoziškumą, tačiau šis parametras nėra naudojamas klinikinėje praktikoje (18). Statinės elastografijos metu skirtingų tyrėjų gali būti skirtingi rezultatai dėl nevienodo spaudimo, tad svarbu atsižvelgti į tyrėjų patirtį (24). Elastografijos metodu mazgų vertinimas su cistine degeneracija ar cistomis nėra tikslus, kadangi jų turinys, skystis, iškreipia standumo matavimų rezultatus. Taip pat, vertinant mazgus, kurie turi kalcifikatų ar kalcifikuotą apvalkalą, standumo matavimas gali būti netikslus, kadangi skersinės bangos sunkiau praeina šiuos barjerus (18).

Išvados

Skydliaukės mazgų ultragarsinė elastografija yra daug žadanti ir suteikianti naudingos neinvazinio

metodo informacijos, kuri gali būti panaudojama sprendžiant dėl mazgų piktybiškumo. Tačiau reikia atkreipti dėmesį į mazgų struktūrą – ne visi mazgai yra tinkami ultragarsinės elastografijos matavimams dėl savo įvairių skystų ir kietų komponentų. Stipresniems įrodymams, jog skydliaukės mazgų elastografija galėtų būti naudojama rutiniškai klinikinėje praktikoje reikalingi tolimesni perspektyviniai tyrimai.

Literatūros šaltiniai

1. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018;209(2):92–8.
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):914–24.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015 Oct 14;26(1):1–133.
4. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225–37.
5. Ríos A, Rodríguez JM, Torregrosa NM, Torregrosa B, Cepero A, Abellán MD, et al. Evaluation of the thyroid nodule with high-resolution ultrasonography and elastography without fine needle aspiration biopsy. *Med Clínica Engl Ed.* 2018 Aug 10;151(3):89–96.
6. Chen L, Shi Y, Liu Y, Zhan J, Diao X, Chen Y, et al. The values of shear wave elastography in avoiding repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules with nondiagnostic and undetermined cytology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):201–8.
7. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2020 May 5];96(43). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5671829/>
8. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time Ultrasound Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med.* 2014;33(3):495–502.
9. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid Cancer: Risk-Stratified Management and Individualized

- Therapy. *Clin Cancer Res.* 2016 Oct 15;22(20):5012–21.
10. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 May 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53542/2/>
 11. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):329–49.
 12. Pelayun TGD. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):11.
 13. Roth MY, Witt RL, Steward DL. Molecular testing for thyroid nodules: Review and current state. *Cancer.* 2018;124(5):888–98.
 14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017 Nov 1;27(11):1341–6.
 15. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology.* 2017;28(4):259–67.
 16. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May 1;41(5):1126–47.
 17. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 2013 Apr;34(2):169–84.
 18. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017 Mar 7;7(5):1303–29.
 19. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. PRINCIPLES OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY. *Abdom Radiol N Y.* 2018 Apr;43(4):773.
 20. Cantisani V, Grazhdani H, Drakonaki E, D'Andrea V, Di Segni M, Kaleshi E, et al. Strain US Elastography for the Characterization of Thyroid Nodules: Advantages and Limitation [Internet]. Vol. 2015, *International Journal of Endocrinology.* Hindawi; 2015 [cited 2020 May 7]. p. e908575. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/908575/>
 21. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, et al. WFUMB

- Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Jan 1;43(1):4–26.
22. Bhatia KSS, Rasalkar DD, Lee Y-P, Wong K-T, King AD, Yuen Y-H, et al. Real-Time Qualitative Ultrasound Elastography of Miscellaneous Non-Nodal Neck Masses: Applications and Limitations. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Oct;36(10):1644–52.
23. Tian W, Hao S, Gao B, Jiang Y, Zhang S, Guo L, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Real-Time Elastography and Shear Wave Elastography in Differentiation Malignant From Benign Thyroid Nodules. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2020 May 8];94(52). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291608/>
24. Dietrich CF, Barr RG, Farrokh A, Dighe M, Hocke M, Jenssen C, et al. Strain Elastography - How To Do It? *Ultrasound Int Open.* 2017 Sep;3(4):E137–49.
25. Kyriakidou G, Friedrich-Rust M, Bon D, Sircar I, Schrecker C, Bogdanou D, et al. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Sep 17 [cited 2020 May 8];13(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141102/>
26. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Feb 1;28(2):227–35.
27. Huang X, Guo L-H, Xu H-X, Gong X-H, Liu B-J, Xu J-M, et al. Acoustic radiation force impulse induced strain elastography and point shear wave elastography for evaluation of thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15;8(7):10956–63.
28. Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML. Acoustic Radiation Force Elasticity Imaging in Diagnostic Ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2013 Apr;60(4):685–701.
29. Swan KZ, Bonnema SJ, Jespersen ML, Nielsen VE. Reappraisal of shear wave elastography as a diagnostic tool for identifying thyroid carcinoma. *Endocr Connect.* 2019 Jul 24;8(8):1195–205.
30. Dong F-J, Li M, Jiao Y, Xu JF, Xiong Y, Zhang L, et al. Acoustic Radiation Force Impulse imaging for detecting thyroid nodules: a systematic review and pooled meta-analysis. *Med Ultrason.* 2015 Jun 1;17(2):192–9.
31. Tsao GJ, Orloff LA. Clinician-Performed Thyroid Ultrasound-Guided Fine-Needle

- Aspiration. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014 Aug;47(4):509–18.
32. Penín M, Martín MÁ, San Millán B, García J. Learning curve of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* 2017 Dec 1;64(10):539–43.
33. Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Benign Thyroid Nodules: An Evidence-Based Review. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1247–52.
34. Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2016 Sep;53(3):651–61.
35. Kim M-H, Luo S, Ko SH, Jung S-L, Lim D-J, Kim Y. Elastography Can Effectively Decrease the Number of Fine-Needle Aspiration Biopsies in Patients with Calcified Thyroid Nodules. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Oct 1;40(10):2329–35.
36. Shuzhen C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2012 Aug 1;81(8):1806–11.