

Submitted: 27.09.2015

Accepted: 05.10.2015

## Shear wave elastography in medullary thyroid carcinoma diagnostics

### Zastosowanie elastografii fali poprzecznej w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy

Katarzyna Dobruch-Sobczak<sup>1,2</sup>, Anna Gumińska<sup>3</sup>,  
Elwira Bakuła-Zalewska<sup>4</sup>, Krzysztof Mlosek<sup>5</sup>, Rafał Z. Słapa<sup>5</sup>,  
Paweł Wareluk<sup>5</sup>, Agnieszka Krauze<sup>5</sup>, Agnieszka Ziemiecka<sup>5</sup>,  
Bartosz Migda<sup>5</sup>, Wiesław Jakubowski<sup>5</sup>, Marek Dedecjus<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Ultrasound, Institute of Fundamental Technological Research, Polish Academy of Science, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Radiology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of Endocrine Oncology and Nuclear Medicine, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>4</sup> Department of Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>5</sup> Department of Diagnostic Imaging, Second Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Katarzyna Dobruch-Sobczak, Department of Ultrasound, Institute of Fundamental Technological Research, Polish Academy of Science, Pawińskiego 5B, 02-106 Warsaw, Poland, tel.: +48 509 826 146, e-mail: kdsobczak@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2015.0033

#### Key words

medullary thyroid carcinoma, thyroid, ultrasound, shear wave elastography

#### Abstract

Shear wave elastography (SWE) is a modern method for the assessment of tissue stiffness. There has been a growing interest in the use of this technique for characterizing thyroid focal lesions, including preoperative diagnostics. **Aim:** The aim of the study was to assess the clinical usefulness of SWE in medullary thyroid carcinoma (MTC) diagnostics. **Materials and methods:** A total of 169 focal lesions were identified in the study group (139 patients), including 6 MTCs in 4 patients (mean age: 45 years). B-mode ultrasound and SWE were performed using Aixplorer (SuperSonic, Aix-en-Provence), with a 4–15 MHz linear probe. The ultrasound was performed to assess the echogenicity and echostructure of the lesions, their margin, the halo sign, the height/width ratio (H/W ratio), the presence of calcifications and the vascularization pattern. This was followed by an analysis of maximum and mean Young's (E) modulus values for MTC ( $E_{\max LR}$ ,  $E_{\text{mean LR}}$ ) and the surrounding thyroid tissues ( $E_{\max SR}$ ,  $E_{\text{mean SR}}$ ), as well as mean E-values ( $E_{\text{mean LRz}}$ ) for 2 mm region of interest in the stiffest zone of the lesion. The lesions were subject to pathological and/or cytological evaluation. **Results:** The B-mode assessment showed that all MTCs were hypoechoogenic, with no halo sign, and they contained micro- and/or macrocalcifications. Ill-defined lesion margin were found in 4 out of 6 cancers; 4 out of 6 cancers had a H/W ratio > 1. Heterogeneous echostructure and type III vascularity were found in 5 out of 6 lesions. In the SWE, the mean value of  $E_{\max LR}$  for all of the MTCs was 89.5 kPa and (the mean value of  $E_{\max SR}$  for all surrounding tissues was) 39.7 kPa Mean

**Słowa kluczowe**

rak rdzeniasty,  
tarczycza,  
badanie USG,  
sonoelastografia  
fali poprzecznej

values of  $E_{\text{meanLR}}$  and  $E_{\text{meanSR}}$  were 34.7 kPa and 24.4 kPa, respectively. The mean value of  $E_{\text{meanLRz}}$  was 49.2 kPa. **Conclusions:** SWE showed MTCs as stiffer lesions compared to the surrounding tissues. The lesions were qualified for fine needle aspiration biopsy based on B-mode assessment. However, the diagnostic algorithm for MTC is based on the measurement of serum calcitonin levels, B-mode ultrasound and FNAB.

**Streszczenie**

Elastografia fali poprzecznej jest nowoczesną metodą oceny sztywności tkanek. Obserwuje się wzrost zainteresowania tą techniką w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w tarczycy również w diagnostyce przedoperacyjnej. **Cel pracy:** Celem niniejszej pracy była ocena klinicznej przydatności elastografii fali poprzecznej w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy (RRT). **Materiał i metoda:** W badanej grupie 139 pacjentów stwierdzono 169 zmian ogniskowych, a u 4 pacjentów (średni wiek: 45 lat) rozpoznano 6 RRT. Wykonano USG B-mode oraz elastografię fali poprzecznej aparatem Aixplorer (SuperSonic, Aix-en-Provence), głowicą liniową o częstotliwości 4–15 MHz. W USG oceniano echogeniczność i echostrukturę zmian, ich brzegi, objaw „halo”, stosunek wysokości do głębokości (W/G), obecność zwapnień oraz wzorzec unaczynienia. Następnie analizowano: maksymalne i średnie wartości modułu Younga (E) dla największego ROI dla RRT ( $E_{\text{maxLR}}$ ,  $E_{\text{meanLR}}$ ) oraz dla otaczających tkanek w miększym gruczole ( $E_{\text{maxSR}}$ ,  $E_{\text{meanSR}}$ ), a także średnie wartości E ( $E_{\text{meanLRz}}$ ) dla 2 mm obszaru zainteresowania z najsztywniejszej części zmiany. Zmiany zweryfikowano histopatologicznie i/lub cytologicznie. **Wyniki:** W ocenie B-mode wszystkie RRT były hipoechogeniczne, bez obecności objawu „halo”, oraz zawierały mikro- i/lub makrozwapnienia. Nieostre granice zmiany obecne były w 4 z 6 raków. Wartość ilorazu W/G > 1 dotyczyła 4 na 6 zmian. Niejednorodną echostrukturę oraz typ III unaczynienia stwierdzono w 5 na 6 zmian. W SWE średnia wartość  $E_{\text{maxLR}}$  w obrębie RRT wynosiła 89,5 kPa, w otoczeniu – 39,7 kPa. Średnie wartości  $E_{\text{meanLR}}$ ,  $E_{\text{meanSR}}$  wynosiły odpowiednio: 34,6 kPa i 24,4 kPa. Wartość średnia  $E_{\text{meanLRz}} = 49,2$  kPa. **Wnioski:** W SWE RRT przedstawiały się jako zmiany sztywniejsze w porównaniu z otaczającymi tkankami. W ocenie B-mode spełniały wskazania do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Jednak algorytm diagnostyczny RRT opiera się na pomiarze stężenia kalcytoniny w surowicy krwi, ocenie USG B-mode oraz biopsji.

**Introduction**

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare cancer accounting for 2–4% of all thyroid malignancies. It may occur as sporadic (about 80% of cases) and familial medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A or 2B syndrome, frequently representing their first clinical manifestation. It originated from the calcitonin-producing parafollicular cells (C cells). These cells are derived from other germ layer than thyroid follicular cells, and join them in later stages of embryogenesis. They are mainly localized in the medial and upper-medial parts of the thyroid lobes, determining the location of MTC. Medullary thyroid carcinomas usually occur as single tumors. They may also be multifocal and bilateral, especially in the case of familial carcinomas<sup>(1,2)</sup>.

Although ultrasound-guided FNAB of the focal lesion is a method of choice in the diagnostics of thyroid focal lesions, a definite diagnosis of MTC is not always possible<sup>(3)</sup>. Medullary carcinomas are usually shown in the ultrasound image as solid, highly hypoechogenic focal lesions with calcifications due to high amounts of amyloid. Macroscopically, medullary thyroid carcinomas most often present in the surgical material as solid tumors, usually with well-defined borders, though non-encapsulated. Cross-sectionally, they are hard or with increased

**Wstęp**

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest rzadko występującym nowotworem, reprezentującym 2–4% złośliwych zmian tego gruczola. Występuje w postaci sporadycznej (około 80% przypadków) oraz rodzinnej jako składowa zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) typu 2A i 2B, często stanowiąc ich pierwszą manifestację kliniczną. Pochodzi z okółopęcherzykowych komórek C, produkujących kalcytoninę. Komórki te wywodzą się z innego listka zarodkowego niż komórki pęcherzykowe tarczyc i dołączają do nich w późniejszych etapach embriogenezy. Skupiają się głównie w środkowych i górno-środkowych częściach płatów tarczycy, co ma wpływ na lokalizację RRT. Raki rdzeniaste tarczycy zwykle występują jako pojedyncze guzy. Mogą mieć także formę zmian wielogniskowych i obustronnych, szczególnie w przypadku postaci rodzinnej<sup>(1,2)</sup>.

Ultrasonografia wraz z cienkoigłową biopsją zmiany ogniskowej stanowią metody z wyboru w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy, jednak postawienie jednoznacznej diagnozy w przypadku RRT nie zawsze jest możliwe<sup>(3)</sup>. Raki rdzeniaste w obrazie USG zwykle przedstawiają się jako lite, silnie hipoechogeniczne zmiany ogniskowe z obecnością zwapnień, co zawdzięczają dużej ilości amyloidu. W obrazie makroskopowym w materiale operacyjnym raki

consistency compared to the surrounding thyroid parenchyma. They can be granular, white, grey or beige, usually with no extravasations or necrosis; they rarely contain cystic lesions. The histopathological structure of medullary carcinomas is comprised of solid areas and clusters of cells of various size and shape, sometimes forming trabecular or lobulus microscopic pattern; they are surrounded by hyalinizing or fibro-vascular stroma. Stromal accumulation of amyloid occurs in 80–90% of cases.

Furthermore, MTCs are characterized by rich vascularization with a chaotic course of vessels and the absence of halo sign. Compared to papillary thyroid carcinomas (PTC), which represent the most common thyroid malignancies, MTCs are usually larger and show a more oval shape at diagnosis<sup>(4)</sup>.

Current knowledge does not allow to determine ultrasonographic characteristics that clearly identify MTCs. The available literature reports show that even one in three lesions may not show the characteristics suspicious of malignancy in an ultrasound image<sup>(3)</sup>. Ultrasound sonoelastography is a promising technique for the assessment of the hardness of the thyroid focal lesions. The method is based on a general assumption that most malignancies are represented by hard-tissue lesions, whereas benign lesions are soft-tissue lesions. Currently, two basic sonoelastography techniques are used: static/strain elastography (SE) displaying relative tissue displacement, and dynamic/shear wave elastography (SWE). However, the results obtained using these two methods for thyroid assessment are ambiguous<sup>(5–7)</sup>. Dynamic sonoelastography, using the phenomenon of shear wave propagation velocity through tissues, depending on their hardness, allows for both qualitative and quantitative assessment of focal lesions and the surrounding tissues. In the qualitative assessment, the blue color indicates soft tissues and the red color indicates hard tissues. The quantitative tissue stiffness analysis in the regions of interest (ROI) of various sizes involves the calculation of the maximum, mean and minimum values of the Young's (E) modulus (kPa).

## Aim

The aim of the study was to analyze the ultrasound characteristics of medullary thyroid carcinoma as well as to assess the clinical usefulness of SWE in MTC preoperative evaluation.

## Materials and methods

All patients included in the study gave their written consent to participate in the study, and the study was approved by The Bioethics Committee of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology. The retrospective analysis included four patients (mean age: 45 years) with six thyroid focal lesions. The patients received B-mode ultrasound examination of the thyroid and the surrounding neck tissues. This was followed

rdzeniaste tarczycy to najczęściej guzy lite, zwykle z dobrze widocznymi brzegami, ale nieotorebkowane. Na przekroju są twarde lub o wzmożonej konsystencji w stosunku do otaczającego miększu tarczycy. Mogą być ziarniste, białe, szare bądź beżowe, zazwyczaj bez wylewów i martwicy; rzadko zawierają zmiany torbielowate. Histopatologicznie raki rdzeniaste składają się z litych pól i gniazd komórek o różnej wielkości i różnym kształcie, niekiedy tworzących wzór mikroskopowy beleczkowy lub zrazikowy; otoczone są one szklwiącym albo włóknisto-naczyniowym podścieliskiem. Amyloid w podścielisku kumuluje się w 80–90% przypadków.

Ponadto RRT cechują się bogatym unaczynieniem z chaotycznym przebiegiem naczyń oraz brakiem objawu „halo”. W porównaniu z rakami brodawkowatymi tarczycy (RBT), które stanowią najczęstsze nowotwory złośliwe tego gruczołu, w chwili rozpoznania często są większe i bardziej owalne<sup>(4)</sup>.

Aktualny stan wiedzy nie pozwala na określenie cech jednoznacznie identyfikujących raki rdzeniaste tarczycy w badaniu USG. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia, w których autorzy dowodzą, że nawet jedna na trzy zmiany może nie wykazywać w obrazie USG cech wskazujących na złośliwość<sup>(3)</sup>. Obiecującym badaniem oceniającym twardość zmian ogniskowych tarczycy jest sonoelastografia ultrasonograficzna. Technika ta opiera się na ogólnym założeniu, że większość złośliwych zmian nowotworowych to zmiany twarde, natomiast zmiany łagodne przedstawiają się jako miękkie. Obecnie stosowane są dwie podstawowe techniki sonoelastograficzne: elastografia statyczna (*strain elastography*, SE), tzw. odkształceń względnych, oraz dynamiczna (*shear wave elastography*, SWE), jednak wyniki uzyskane za pomocą tych metod w badaniu tarczycy nie są jednoznaczne<sup>(5–7)</sup>. W sonoelastografii dynamicznej, wykorzystującej zjawisko prędkości propagacji fali poprzecznej przez tkanki w zależności od ich twardości, zmiany ogniskowe i otaczające tkanki oceniane są w sposób jakościowy oraz ilościowy. W ocenie jakościowej w kolorze niebieskim zakodowane są tkanki miękkie, w kolorze czerwonym – twarde. W analizie ilościowej sztywności tkanek, w obszarach zainteresowania (*region of interest*, ROI) różnej wielkości, obliczane są wartości maksymalne, średnie i minimalne modułu Younga (E) w kPa.

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była analiza cech ultrasonograficznych raków rdzeniastych tarczycy oraz określenie przydatności SWE w ich przedoperacyjnej ocenie.

## Materiał i metoda

Wszyscy włączeni do badania pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w nim oraz uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie. Retrospektywna analiza dotyczyła czterech pacjentów (średni wiek: 45 lat) z obecnością sześciu zmian ogniskowych w tarczycy. Wykonano

by a SWE quantitative assessment of the stiffness of lesions and the surrounding thyroid tissues. The assessment was performed in the Laboratory of Ultrasound in Endocrinology and Nuclear Medicine Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology using Aixplorer (SuperSonic, Aix-en-Provence), with a 4–15 MHz linear probe, and in accordance with the standards of the Polish Society of Ultrasonography<sup>(8)</sup>.

The B-mode ultrasound of thyroid focal lesions assessed:

- echogenicity (normal/hypoechoic/isoechoic);
- echostructure (homogeneous/heterogeneous);
- the presence of halo sign;
- the presence of micro- and macrocalcifications;
- lesion margins (sharp/ill-defined);
- height/width ratio;
- vascularization pattern of the lesions, using color Doppler (type I – no visible vessels, type II – single vessels within the lesion, type III – vessels in the parenchyma of the lesion).

Next, focal lesions and the surrounding tissues were evaluated using an elastogram, by placing focal lesions in its central part, i.e. FOV (field of view).

In the quantitative assessment for ROIs of various sizes (the first one included the entire lesion, the second one – an area with a diameter of 2 mm, selected automatically in the stiffest region of the lesion, excluding calcifications), the lesions were analyzed in two sections (transverse and longitudinal), and the obtained E-values were averaged. The maximum and mean E-values for MTC ( $E_{\max LR}$ ,  $E_{\text{mean} LR}$ ), maximum and mean E-values for the surrounding thyroid tissues ( $E_{\max SR}$ ,  $E_{\text{mean} SR}$ ) and the mean Young's modulus values ( $E_{\text{mean} LRz}$ ) from the stiffest part of the lesion were analyzed and assessed.

## Results

Histopathological evaluation of six focal lesions confirmed the presence of 6 MTCs. Three patients (5 lesions) had familiar MTCs, and one patient with a single lesion had sporadic MTC. The maximum average size of these lesions was 4 to 29 mm (mean of 15.2 mm). In the B-mode assessment, all MTCs were hypoechoic, with no halo sign and they contained micro- and macrocalcifications (100%). Ill-defined lesion margin were found in 4 cancers (66.7%). Heterogeneous echostructure and type III vascularization were found in 5 out of lesions (83.3%). Vascular flow was not visualized using Color Doppler in one lesion (Fig. 1 C). The height/width ratio of more than 1 was found in 4 out of 6 lesions (Tab. 1).

In SWE assessment, the mean value of  $E_{\max LR}$  for all of the MTCs was 89.5 kPa and the mean value of  $E_{\max SR}$  for all surrounding tissues was 39.7 kPa. Mean values of  $E_{\text{mean} LR}$  and  $E_{\text{mean} SR}$  were 34.6 kPa and 24.4 kPa, respectively. The mean value for the stiffest part of the lesion (2mm ROI) was 49.2 kPa ( $E_{\text{mean} LRz}$ ) (Tab. 2).

u nich badanie USG B-mode gruczołu tarczowego oraz okolicznych tkanek w szyi. Następnie dokonano ilościowej oceny sztywności zmian i otaczających tkanek gruczołu tarczowego w badaniu SWE. Badania przeprowadzono w Pracowni Ultrasonografii w Klinice Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej przy Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie przy użyciu aparatu Aixplorer (SuperSonic, Aix-en-Provence), głowicą liniową o zakresie częstotliwości 4–15 MHz, zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego<sup>(8)</sup>.

W badaniu USG B-mode zmian ogniskowych w tarczycy oceniono:

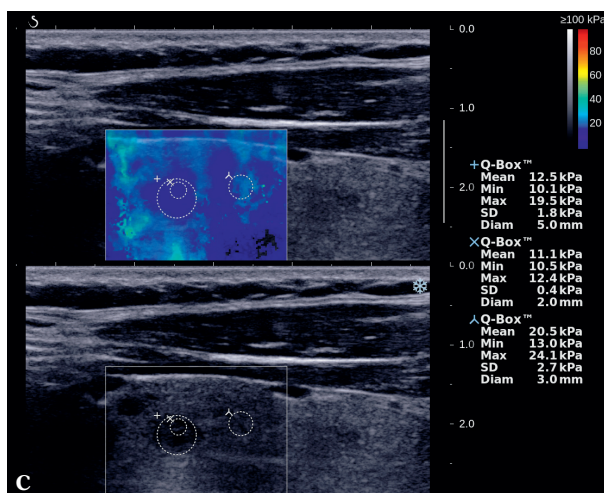
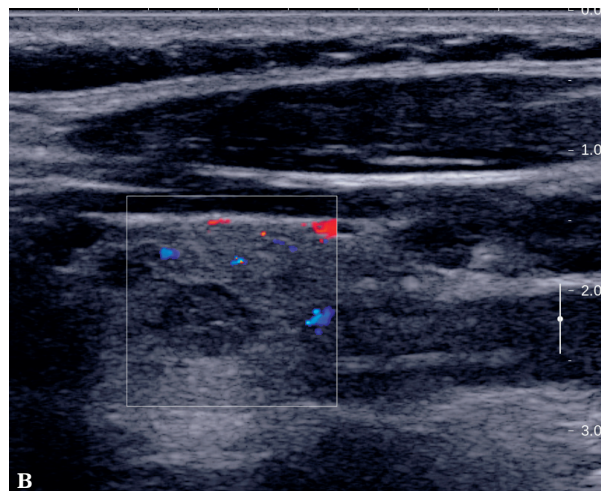
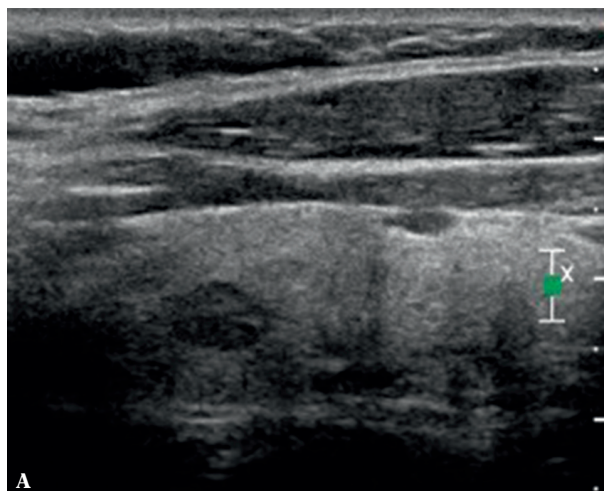
- echogeniczność (zmiana normo-/hipo-/izoechogeniczna);
- echostrukturę (zmiana jednorodna/niejednorodna);
- występowanie objawu „halo”;
- występowanie mikro- i makrozwapnień;
- brzegi zmiany (ostre/nieostre);
- stosunek wysokości do szerokości zmian ogniskowych;
- wzorec unaczynienia zmian za pomocą kolorowego dopplera (typ I – bez widocznych naczyń, typ II – pojedyncze naczynia na obwodzie zmiany, typ III – naczynia w miększym zmianie).

Następnie zmiany ogniskowe oraz otaczające tkanki analizowano na elastogramie, umieszczając zmiany ogniskowe w jego centralnej części – w tzw. polu widzenia (*field of view*, FOV).

W ocenie ilościowej dla dwóch różnej wielkości ROI (pierwszy obejmował całą zmianę, drugi – obszar o średnicy 2 mm, wyznaczony automatycznie w najsztwiejszym regionie zmiany, z wyłączeniem zwapnień) zmiany analizowano w dwóch przekrojach: poprzecznym i podłużnym, a otrzymane wartości E uśredniano. Maksymalne i średnie wartości E dla RRT ( $E_{\max LR}$ ,  $E_{\text{mean} LR}$ ), maksymalne i średnie wartości E dla otaczających tkanek w miększym gruczołu ( $E_{\max SR}$ ,  $E_{\text{mean} SR}$ ) oraz średnie wartości modułu Younga ( $E_{\text{mean} LRz}$ ) z najtwardszej części zmiany poddano analizie i ocenie.

## Wyniki

Analiza histopatologiczna sześciu zmian ogniskowych potwierdziła obecność sześciu raków rdzeniastych tarczycy. U trzech pacjentów (pięć zmian) występowała postać rodzinna, u jednego badanego z pojedynczą zmianą – postać sporadyczna RRT. Maksymalny średni wymiar zmian wynosił od 4 do 29 mm (średnio 15,2 mm). W ocenie B-mode wszystkie RRT były hypoechoic, bez obecności objawu „halo”, oraz zawierały mikro- i/lub makrozwapnienia (100%). Nieostre granice zmiany obecne były w czterech rakach (66,7%). Niejednorodną echostrukturę oraz typ III unaczynienia stwierdzono w pięciu z sześciu zmian (83,3%). W jednej zmianie nie uwidoczniło przepływów naczyniowych w obrazowaniu za pomocą kolorowego dopplera (ryc. 1 C). Wartość ilorazu wysokość/szerokość powyżej 1 dotyczyła 4/6 zmian (tab. 1).



**Fig. 1.** A longitudinal section of the left thyroid lobe. Hypoechoic, oval lesion with well-defined margin and fine microcalcifications can be seen dorsally in the upper pole (A). Color Doppler showed no lesion vascularity – type I (B). Lesion SWE:  $E_{maxLR} = 19.5$  kPa,  $E_{meanLR} = 12.5$  kPa were lower for the lesion compared with the surrounding tissues ( $E_{maxSR} = 24.1$  kPa,  $E_{meanSR} = 20.5$  kPa) (C)

**Ryc. 1.** Przekrój podłużny lewego płata tarczycy. W górnym biegunie grzbietowo widoczna jest hipoechogeniczna, owalna, dobrze odgraniczona zmiana, z pojedynczymi mikrozwapnieniami (A). W obrazowaniu kolorowym dopplerem zmiana nie jest unaczyniona – typ I (B). W SWE dla zmiany  $E_{maxLR} = 19,5$  kPa,  $E_{meanLR} = 12,5$  kPa były niższe w porównaniu z otaczającymi tkankami  $E_{maxSR} = 24,1$  kPa,  $E_{meanSR} = 20,5$  kPa (C)

Lesion no.	Lesion echogenicity	Lesion echostructure	Lesion borders	Halo sign	Calcifications	Height/width ratio	Lesion volume	Type of vascularization
1	Hypoechoogenic	Heterogeneous	Sharp	No	Microcalcifications	0.58 (11/19 mm)	2.4 mL	III
2	Hypoechoogenic	Heterogeneous	Sharp	No	Macrocalcifications	0.82 (18/22 mm)	7.2 mL	III
3	Hypoechoogenic	Heterogeneous	Ill-defined	No	Microcalcifications / Macrocalcifications	1,125 (9/8 mm)	0.32 mL	III
4	Hypoechoogenic		Ill-defined	No	Microcalcifications / Macrocalcifications	1.67 (15/9 mm)	0.61 mL	III
5	Hypoechoogenic	Heterogeneous	Ill-defined	No	Microcalcifications / Macrocalcifications	1.71 (12/7 mm)	0.42 mL	III
6	Hypoechoogenic	Homogeneous	Ill-defined	No	Microcalcifications	2 (8/4 mm)	0.16 mL	I

**Tab. 1.** B-mode ultrasonographic characteristics of thyroid focal lesions

Nr zmiany	Echogeniczność zmiany	Echostruktura zmiany	Granice zmiany	Objaw „halo”	Obecność zwapnień	Stosunek wysokość/szerokość	Objętość zmiany	Typ unaczynienia
1	Hipoechogeniczna	Niejednorodna	Ostre	Brak	Mikrozwapnienia	0,58 (11/19 mm)	2,4 ml	III
2	Hipoechogeniczna	Niejednorodna	Ostre	Brak	Makrozwapnienia	0,82 (18/22 mm)	7,2 ml	III
3	Hipoechogeniczna	Niejednorodna	Nieostre	Brak	Mikrozwapnienia/makrozwapnienia	1,125 (9/8 mm)	0,32 ml	III
4	Hipoechogeniczna	Niejednorodna	Nieostre	Brak	Mikrozwapnienia/makrozwapnienia	1,67 (15/9 mm)	0,61 ml	III
5	Hipoechogeniczna	Niejednorodna	Nieostre	Brak	Mikrozwapnienia/makrozwapnienia	1,71 (12/7 mm)	0,42 ml	III
6	Hipoechogeniczna	Jednorodna	Nieostre	Brak	Mikrozwapnienia	2 (8/4 mm)	0,16 ml	I

**Tab. 1.** Cechy USG B-mode zmian ogniskowych w tarczycy

Lesion No.	$E_{\max LR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} LR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} LRz}$ [kPa]	$E_{\max SR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} SR}$ [kPa]
1	59.6	31.9	44.3	39.2	26.9
2	98.4	17.9	60.9	58.1	36.8
3	35.8	13.9	23.5	35.7	14.6
4	190.0	88.0	99.6	43.0	25.2
5	138.0	53.1	62.9	41.0	32.8
6	16.4	3.1	3.9	21.3	10.1
Mean	89.5	34.7	49.2	39.7	24.4

$E_{\max LR}$  – maximum value of Young's modulus in the lesion region  
 $E_{\text{mean} LR}$  – mean value of Young's modulus in the lesion region  
 $E_{\text{mean} LRz}$  – mean value of Young's modulus in the stiffest zone in the lesion region  
 $E_{\max SR}$  – maximum value of Young's modulus in the surrounding tissue  
 $E_{\text{mean} SR}$  – mean value of Young's modulus in the surrounding tissue

Tab. 2. Elastographic characteristics of thyroid focal lesions

Nr zmiany	$E_{\max LR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} LR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} LRz}$ [kPa]	$E_{\max SR}$ [kPa]	$E_{\text{mean} SR}$ [kPa]
1	59,6	31,9	44,3	39,2	26,9
2	98,4	17,9	60,9	58,1	36,8
3	35,8	13,9	23,5	35,7	14,6
4	190,0	88,0	99,6	43,0	25,2
5	138,0	53,1	62,9	41,0	32,8
6	16,4	3,1	3,9	21,3	10,1
Wartość średnia	89,5	34,7	49,2	39,7	24,4

$E_{\max LR}$  – maksymalna wartość modułu Younga dla obszaru zmiany ogniskowej  
 $E_{\text{mean} LR}$  – średnia wartość modułu Younga dla obszaru zmiany ogniskowej  
 $E_{\text{mean} LRz}$  – średnia wartość modułu Younga dla najszywniejszego obszaru zmiany  
 $E_{\max SR}$  – maksymalna wartość modułu Younga dla otaczających tkanek w mięszu gruczołu  
 $E_{\text{mean} SR}$  – średnia wartość modułu Younga dla otaczających tkanek w mięszu gruczołu

Tab. 2. Elastograficzne cechy zmian ogniskowych w tarczycy

## Discussion

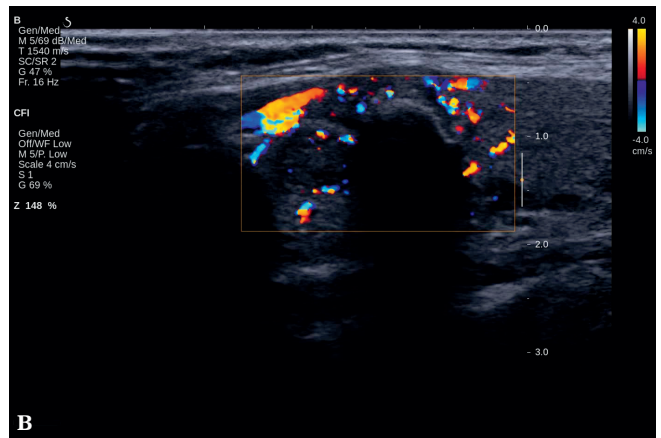
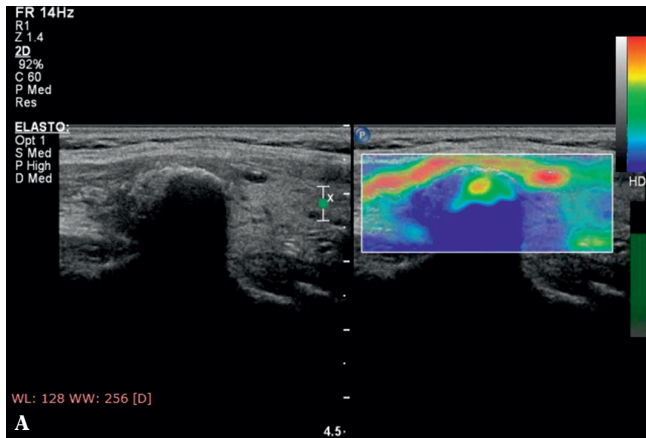
Thyroid sonoelastography is a non-invasive method recommended by the EFSUMB as an additional diagnostic tool for characterizing focal thyroid lesions. According to the opinion of EFSUMB experts, the technique is particularly useful for controlling patients with thyroid focal lesions verified as benign, based on FNAB findings<sup>(9)</sup>. This is important for MTCs due to their greater malignant potential compared to papillary thyroid carcinomas (PTC). Additionally, high difficulty in cytological assessment of these tumors with about 63% sensitivity according to Bugalho et al., may delay diagnosis and treatment initiation<sup>(10)</sup>. In our study material, the suspicion of medullary thyroid carcinoma was based in all cases on cytological assessment performed by pathologists.

B-mode assessment of MTC also poses difficulties, especially in the case of small lesions (Fig. 1) with no characteristic ultrasound features, such as irregular macrocalcifications or hypoechogenicity. Woliński et al.<sup>(11)</sup> performed a meta-analysis of ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma by assessing 169 cases of this tumor, which indicated hypoechogenicity as the most common feature (83.4%). The sensitivity related to the

W ocenie SWE średnia maksymalna wartość modułu Younga w obrębie RRT ( $E_{\max LR}$  śr.) wynosiła 89,5 kPa, a w otaczających tkankach 39,7 kPa ( $E_{\max SR}$  śr.). Średnie wartości średnich modułu Younga ( $E_{\text{mean} LR}$  śr.,  $E_{\text{mean} SR}$  śr.) wynosiły odpowiednio: 34,6 kPa, 24,4 kPa. Wartość średnia z najtwardszej części zmiany (2 mm ROI) wynosiła 49,2 kPa ( $E_{\text{mean} LRz}$ ), a dla otoczenia  $E_{\text{mean} SR} = 24,4$  kPa (tab. 2).

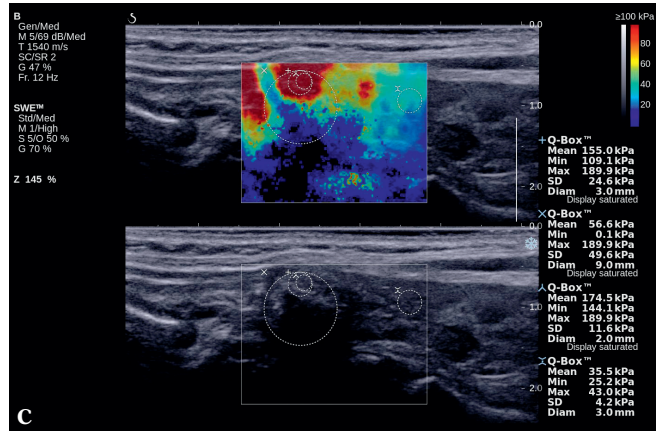
## Dyskusja

Sonoelastografia tarczycy to nieinwazyjne badanie, rekomendowane przez European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w tarczycy. Zgodnie z opinią ekspertów z EFSUMB jest szczególnie przydatne w kontroli pacjentów, u których zmiany ogniskowe w tarczycy zostały zweryfikowane jako łagodne w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC)<sup>(9)</sup>. Jest to istotne w RRT z powodu ich większego potencjału złośliwości w porównaniu z rakami brodawkowatymi tarczycy (RBT). Dodatkowo duża trudność w ocenie cytologicznej tych nowotworów, z czułością do około 63% według Bugalho i wsp., może powodować opóźnienie ustalenia rozpoznania oraz



**Fig. 2.** Hypoechoic lesion with micro- and macrocalcifications and acoustic shadowing behind the lesion is seen in the longitudinal sections (A). Color Doppler showed multiple, chaotic vessels in the peripheral parts of the lesion – type III (B). Elastogram showed significantly higher lesion values  $E_{maxLR}$ ,  $E_{meanLR}$  compared to surrounding tissues ( $E_{maxSR}$ ,  $E_{meanSR}$ ) (C)

**Ryc. 2.** Na przekrojach podłużnych widoczna jest hipoechogeniczna zmiana z obecnością makro- i mikrozwapnień z następowym cieniem akustycznym za zwapnieniami (A). W obrazowaniu z użyciem kolorowego dopplera liczne nieuporządkowane naczynia w obwodowych częściach zmiany – typ III (B). Na elastogramie (C) znacznie wyższe wartości dla zmiany  $E_{maxLR}$ ,  $E_{meanLR}$  w porównaniu z wartościami w otaczających tkankach  $E_{maxSR}$ ,  $E_{meanSR}$



absence of halo sign was 89.9%, and microcalcifications were observed in only 35.5% of MTCs. Macrocalcifications, which represent calcified amyloid deposits showing reactive fibrosis, occurred in only 27% of lesions; they are described in the literature as a characteristic feature of MTCs. Similarly, the 'taller than wide' feature was rarely observed in these tumors (only 14.4% of cases).

Hypoechoic lesions with no halo sign dominated in our study material (100%), as also reported by other authors. No relationship was observed between the incidence of other ultrasound features. Microcalcifications were more common (5/6 lesions) than macrocalcifications (4/6). Lesion with both micro- and macrocalcifications occurred in all cases. Fig. 2 shows an example of familial MTC with micro- and macrocalcifications. The 'taller than wide' feature was observed in 2/3 of cases of the analyzed MTCs, i.e. in 4/6 lesions (66.6%).

Due to difficulties in determining typical features in ultrasound MTC examination a question should be asked, whether the risk factors of focal lesion malignancy, which are used for ultrasound assessment and have been included in the standards, can relate to MTC cases. Trimboli et al.<sup>(12)</sup> attempted to answer the question whether USG characteristics associated with PTCs should be used to diagnose MTCs. Their study showed a low incidence of features typical of PTCs in the cases of this tumor, such as ill-defined

wdrożenia leczenia<sup>(10)</sup>. W naszym materiale badawczym we wszystkich przypadkach, na podstawie oceny cytologicznej dokonanej przez patomorfologów, zostało wysunięte podejrzenie rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy.

Trudności sprawia także ocena RRT w badaniu B-mode, szczególnie w przypadku niedużych zmian (ryc. 1), w których brak jest charakterystycznych cech w badaniu USG, takich jak nieregularne makrozwapnienia czy hipoechogeniczność. Woliński i wsp.<sup>(11)</sup> dokonali metaanalizy cech ultrasonograficznych raka rdzeniastego tarczycy, oceniającej 169 przypadków tego nowotworu, z której wynika, że najczęstszą była hipoechogeniczność (83,4%). Czułość braku objawu „halo” wynosiła 89,9%, natomiast tylko w 35,5% RRT obserwowane były mikrozwapnienia. Zaledwie w 27% zmian występowały makrozwapnienia, które są uwapnionymi złoгами amyloidu z odczynowym włóknieniem; w piśmiennictwie opisuje się je jako charakterystyczną cechę RRT. Podobnie nieczęsto nowotworom tym towarzyszyła cecha „wyższy niż szerszy” (*taller than wide*) – jedynie w 14,4% przypadków.

Podobnie jak w wynikach innych autorów, w naszym materiale również dominowały zmiany hipoechogeniczne, bez objawu „halo” (100%). Nie zaobserwowano zgodności w częstości występowania pozostałych cech badania USG. Mikrozwapnienia występowały częściej (5/6 zmian) niż makrozwapnienia (4/6). Natomiast łącznie makro- i mikrozwapnienia dotyczyły połowy przypadków w obrębie

margin, microcalcifications and type III vascularization in Color Doppler. Among the ultrasound-assessed characteristics, only hypoechogenicity could suggest MTC, however, this feature was shown in only 50% of cases.

Other characteristics present in MTCs were shown by the following proportion of cases:

- ill-defined margin – 0%;
- microcalcifications – 16.7%;
- type III vascularization – 25%

Significantly different ultrasound characteristics were shown for papillary carcinomas, with the following incidence:

- ill-defined margin – 64.1%;
- microcalcifications – 69.2%;
- type III vascularization – 15.4%

Surprisingly, well-defined margin were uncommon, they were found in 13.3% of PTC cases.

Differences in the ultrasound characteristics of medullary carcinomas compared to PTCs result from their different histopathological structure. The hardness of these tumors probably results from their solid histopathological structure, particularly stromal hyalinization and fibrosis in the absence of necrosis or blood extravasations.

Single publications assessing the usefulness of sonoelastography in MTC are available in the literature. Lin et al. showed in their meta-analysis on all types of thyroid cancers that sonoelastography is a highly accurate method with sensitivity and specificity of more than 80%, however, the authors failed to perform a detailed analysis of MTC percentage in the studied populations<sup>(13)</sup>.

Andrioli et al. in their study, the only publication on MTC hardness assessment, evaluated this type of cancers using relative strain sonoelastography (SE). They used a 4-item deformability scale. Degrees ES3 and ES4 corresponded to non-deforming lesions, and thus suspected of malignancy as opposed to ES1 and ES2 lesions, which were partly or completely deformable<sup>(14)</sup>. Among 18 evaluated MTCs, 10 lesions were classified as soft (one ES1 lesion and 9 ES2 lesions), and only 4 lesions were classified as ES3 and ES4. The results suggest that most MTCs are highly deformable. However, the authors did not provide a detailed description of the evaluated focal lesions, including their size, and the presence of calcifications, both of which may additionally affect their deformability.

Published studies on the use of SWE in differentiating the character of thyroid focal lesions showed that the E-values are higher for malignant cancers compared to those observed in benign lesions. In the available literature, the range of cut-off values differentiating malignant from benign lesions is very high, i.e. from 34.5 up to 94 kPa<sup>(15-18)</sup>. However, PTCs dominate in the cited reports, and the single MTC cases are not discussed in detail.

zmian. Na ryc. 2 przedstawiono przykład rodzinie uwarunkowanego RRT, w którym dominowały mikro- i makrozwapnienia. Natomiast cecha „wyższy niż szerszy” występowała w 2/3 analizowanych RRT, tj. w 4/6 zmian (66,6%).

W związku z trudnościami z określeniem typowych cech w badaniu USG dla RRT należy zadać pytanie, czy zawarte w standardach czynniki ryzyka złośliwości zmian ogniskowych w ocenie USG w tarczycy mogą dotyczyć przypadków raka rdzeniastego tarczycy. Trimboli i wsp.<sup>(12)</sup> podjęli się próby odpowiedzi na pytanie, czy powinno się stosować cechy USG powiązane z rakiem brodawkowym tarczycy (RBT) do diagnozowania RRT. Ich badania wykazały niską częstość występowania cech typowych dla RBT w przypadkach tego nowotworu, takich jak nieregularne brzegi, mikrozwapnienia, typ III unaczynienia w obrazowaniu kolorowym dopplerem. Spośród ocenianych w USG cech tylko hipoechogeniczność mogła sugerować RRT, ale występowała jedynie w 50% przypadków.

Pozostałe cechy występowały w RRT w następującym odsetku przypadków:

- nieregularne brzegi – 0%;
- obecność mikrozwapnień – 16,7%;
- typ III unaczynienia – 25%.

Znacząco odmiennie cechy obrazu USG towarzyszyły rakom brodawkowym, dla których częstość wymienionych cech USG to:

- nieregularne brzegi – 64,1%;
- obecność mikrozwapnień – 69,2%;
- typ III unaczynienia – 15,4%.

Regularne brzegi występowały zaskakująco rzadko i towarzyszyły tylko 13,3% przypadków RBT.

Odmienna charakterystyka cech w badaniu USG raków rdzeniastych w odniesieniu do RBT spowodowana jest różnicami w ich budowie histopatologicznej. Lita budowa histopatologiczna, a zwłaszcza szkliwienie i włóknienie podścieliska, przy braku martwicy i wylewów krwawych, odpowiadają prawdopodobnie za twardość tych guzów.

W piśmiennictwie dostępne są pojedyncze publikacje oceniające przydatność sonoelastografii w RRT. W metaanalizie dotyczącej wszystkich typów raka tarczycy Lin i wsp. dowiedli, że jest to metoda o dużej dokładności, z czułością i swoistością wynoszącą powyżej 80%, jednak autorzy nie poddali szczegółowej analizie odsetka RRT w badanych grupach pacjentów<sup>(13)</sup>.

W pracy Andrioli i wsp., jedynej publikacji dotyczącej oceny twardości RRT, autorzy oceniali ten rodzaj raków w sonoelastografii odkształceń względnych. Zastosowali 4-stopniową skalę odkształcalności. Stopnie ES3 i ES4 odpowiadały zmianom nieulegającym odkształceniu, a tym samym były podejrzane o złośliwy charakter, w przeciwieństwie do zmian typowanych jako ES1 i ES2, które ulegały całkowitemu lub istotnemu odkształceniu<sup>(14)</sup>. Spośród



In our study both the maximum and the average values of the Young's modulus were significantly higher compared to the surrounding tissues and did not differ significantly from those presented in the literature on PTC ( $E_{\text{maxLR}}$  mean = 89.5 kPa,  $E_{\text{menLRz}}$  = 49.17 kPa). Apart from one MTC case (Fig. 1), all lesions had E-values higher than 35 kPa (values corresponding to one of the cut-off values suggested in the literature). Additionally, in all cases the lesions showed ultrasonographic characteristics suspicious of malignancy and were qualified for FNAB. It should be noted that there was a large divergence between cytological and histopathological findings. Different findings were observed in an *ex vivo* assessment performed for 4 MTCs. One of the patients (with two MTCs) had significantly harder lesions, whereas other patient had softer lesions.

## Summary

The stiffness of focal lesions assessed using SWE is an additional characteristic in ultrasound imaging, which should be analyzed together with the following B-mode characteristics: ill-defined margin, calcifications, abnormal vascularization pattern (type III) and the dominance of anterior-posterior size over the lateral-lateral size, which increase the risk of their malignancy.

In the SWE, MTCs presented as lesions stiffer than the surrounding tissues, however, the small number of cases did not allow to draw clear conclusions about the usefulness of this method. The diagnostic algorithm for MTC is based on the measurement of calcitonin levels, B-mode ultrasound assessment and fine needle aspiration biopsy of suspicious lesions. The assessment of the actual usefulness of this technique should be evaluated based on a larger clinical material, taking into account the division into thyroid cancer types.

## Limitations

A small number of the assessed lesions due to the low incidence of MTCs in the population is a factor limiting the clear assessment of SWE usefulness in MTC patients.

## Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

badanych 18 RRT 10 zmian określono jako miękkie (1 zmiana – ES1 oraz 9 – ES2), a tylko 4 jako ES3 i ES4. Wyniki pracy sugerują, że większość RRT ulega istotnemu odkształceniu. Autorzy nie przedstawiają jednak dokładnej charakterystyki ocenianych zmian ogniskowych, w tym wielkości zmian nowotworowych oraz obecności zwapnień w ich obrębie, które mogą mieć dodatkowo wpływ na ich odkształcalność.

W opublikowanych pracach dotyczących zastosowania SWE w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w tarczycy wykazano, że dla nowotworów złośliwych wartości E są wyższe w porównaniu do wartości obserwowanych w zmianach łagodnych. Zakres wartości progowych (*cut-off*) różnicujących zmiany łagodne od złośliwych w dostępnym piśmiennictwie jest bardzo duży i wynosi od 34,5 do 94 kPa<sup>(15-18)</sup>. Jednak w cytowanych doniesieniach dominują RBT, a pojedyncze przypadki RRT nie są szczegółowo omawiane.

W naszym badaniu zarówno wartości maksymalne, jak i średnie modułu Younga były istotnie wyższe od wartości w otaczających tkankach i nie odbiegały istotnie od prezentowanych w piśmiennictwie dla RBT ( $E_{\text{maxLR}}$  śr. = 89,5 kPa,  $E_{\text{menLRz}}$  = 49,17 kPa). Z wyjątkiem jednego przypadku RRT, przedstawionego na ryc. 1, wszystkie zmiany cechowały wartości E wyższe niż 35 kPa (wartości odpowiadające jednej z proponowanych w piśmiennictwie wartości odcięcia). Dodatkowo we wszystkich przypadkach zmiany wykazywały w obrazie USG cechy złośliwości i zostały zakwalifikowane do BACC. Na podkreślenie zasługuje fakt dużej zbieżności oceny cytologicznej zmian w odniesieniu do weryfikacji histopatologicznej. Natomiast w ocenie *ex vivo*, wykonanej na czterech RRT, zaobserwowano odmienne wyniki. U jednej z pacjentek z obecnością dwóch RRT zmiany były znacząco twardsze, u drugiej bardziej miękkie.

## Podsumowanie

Twardość zmian ogniskowych oceniana za pomocą SWE jest dodatkową cechą obrazowania USG, która powinna być analizowana łącznie z obecnością takich cech w obrazowaniu B-mode, jak: nieregularne brzegi, obecność mikrozwapnień, nieprawidłowy wzorzec unaczynienia (typ III) oraz przewaga wymiaru przednio-tylnego nad boczno-bocznym, które zwiększają ryzyko ich złośliwości.

W SWE RRT przedstawiały się jako zmiany sztywniejsze w porównaniu do otaczających tkanek, jednak mała liczba przypadków nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat przydatności metody. Algorytm diagnostyczny RRT opiera się na pomiarze stężenia kalcytoniny, ocenie USG B-mode i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej podejranej zmiany. Rzeczywista przydatność tej techniki powinna zostać oceniona na większym materiale klinicznym, z podziałem na typy raków tarczycy.

## Ograniczenia

Niewielka liczba ocenianych zmian, spowodowana rzadkim występowaniem RRT w populacji, jest czynnikiem ograniczającym jednoznaczną ocenę przydatności SWE u pacjentów z tym nowotworem.

## Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## References / Piśmiennictwo

- Bachelot A, Lombardo F, Baudin E, Bidart JM, Schlumberger M: Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie* 2002; 84: 61–66.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M: Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 299–310.
- Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, Andrioli M, Baldelli R, Cremonini N *et al.*: Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 87.
- Kim SH, Kim BS, Jung SL, Lee JW, Yang PS, Kang BJ *et al.*: Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol* 2009; 10: 101–105.
- Cantisani V, Lodise P, Grahdani H, Mancus E, Maggini E, Di Rocco G *et al.*: Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *Eur J Radiol* 2014; 83: 420–428.
- Bhatia KS, Tong CS, Cho CC, Yuen EH, Ahuja AT: Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy. *Eur Radiol* 2012; 22: 2397–2409.
- Dudea SM, Botar-Jid C: Ultrasound elastography in thyroid disease. *Med Ultrason* 2015; 17: 74–96.
- Trzebińska A, Dobruch-Sobczak K, Jakubowski W, Jędrzejowski M: Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego – aktualizacja. Badanie ultrasonograficzne tarczycy oraz biopsja tarczycy pod kontrolą ultrasonografii. *J Ultrason* 2014; 14: 49–60.
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correa J-M, Gilja OH *et al.*: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultrasound Med* 2013; 34: 238–253.
- Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L: Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91: 56–60.
- Woliński K, Rewaj-Łosyk M, Ruchała M: Sonograficzne cechy medullary carcinomas – a systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 314–318.
- Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, Rossi F, Ramacciato G, Romaneli F *et al.*: Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J* 2012; 59: 503–508.
- Lin P, Chen M, Liu B, Wang S, Li X: Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 2729–2738.
- Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, Valabrega S, Fukunari N, Mirella M *et al.*: Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine* 2014; 45: 153–155.
- Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P *et al.*: Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5281–5288.
- Veyrieres JB, Albarel F, Lombard JV, Berbis J, Sebag F, Oliver C *et al.*: A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3965–3972.
- Liu B, Liang J, Zheng Y, Xie X, Huang G, Zhou L *et al.*: Two-dimensional shear wave elastography as promising diagnostic tool for predicting malignant thyroid nodules: a prospective single-centre experience. *Eur Radiol* 2015; 25: 624–634.
- Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim JA, Park CS: Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *Eur J Radiol* 2015; 84: 407–412.