

Tiroid Bezi Nodüllerinin Sono-Morfolojik ve Renkli Doppler Ultrasonografi Özelliklerinin Benign-Malign Ayrımındaki Rolü: Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının Retrospektif Analizi

Deniz Özel*, Fuat Özkan*, Betül Duran Özel**, Yüksel Demir*, Özgür Özer*, Zafer Ünsal Çoşkun*

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

**Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

ÖZ

Amaç: Retrospektif çalışmamızda tiroid nodüllerinin sonomorfolojik ve Renkli Doppler Ultrasonografi özelliklerinin nodülün benign-malign ayrımındaki rolünün saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 205 tiroid nodülüne USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Sitolojik tanımlar benign, malignite şüpheli ve yetersiz olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, nodüllerin sonomorfolojik ve renkli doppler ultrasonografi özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sitolojik değerlendirme sonucu 136 nodül (%66,3) benign, 42 nodül (%20,4) malignite şüpheli ve 27 si ise (%13) yetersiz materyal olarak rapor edildi. Çalışmamızda nodüle ait düzensiz sınırlı özelliği, mikrokalsifikasyon varlığı ve vaskülarite artışı malignite riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığı görüldü. Ancak hasta yaşı, cinsiyet, ve diğer sonografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Nodülün düzensiz sınırlı olması, mikrokalsifikasyon varlığı ve hipervasküler olması malignite olasılığını belirgin artırmaktadır. Ancak kesin tanı için ultrasonografi eşlikli ince iğne aspirasyon biyopsisi gereklidir.

Anahtar kelimeler: ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodül, tiroid bezi, ultrasonografi

ABSTRACT

The Role of Sono-morphologic and Color Doppler Ultrasound Properties of Thyroid Nodule in Differentiation of Malignant and Benign: Retrospective Analysis of Ultrasonography Guided Fine Needle Aspiration Biopsies

Objective: Our aim in this study was to evaluate the Sono-morphologic and color Doppler ultrasonography (CDUS) findings of patients with thyroid nodules and also to detect the role of these properties in differentiation between malignant and benign thyroid nodules with findings of ultrasonography guided fine needle aspiration biopsies.

Material and Methods: Our study included 205 ultrasonography guided thyroid nodule biopsies in 200 patients. The cytological results were classified as benign, suspicious for malignancy and inadequate material. Sono-morphologic and Color Doppler Ultrasound properties of thyroid nodules were retrospectively evaluated by the evaluation of the patient records according to their ages and gender.

Results: Cytological results were reported as 136 (66.3%) benign nodules, 42 (20.4%) malignant suspicious nodules, 27 (13%) inadequate materials. Malignant thyroid nodules had microcalcifications, hypervascular and irregular border which were statistically significant. However there was no statistically significant difference found in age, gender, and the other sonographic features of nodules ($p>0.05$).

Conclusion: The presence of irregular border, microcalcifications, hypervascularity of the thyroid nodules, significantly increases the likelihood of malignancy. However, Fine needle aspiration biopsy is needed to obtain accurate diagnosis of the thyroid nodules.

Keywords: fine needle aspiration biopsy, nodule, thyroid gland, ultrasonography

GİRİŞ

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede

normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (USG) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Tiroid nodülleri çok sık görülmesine karşın, tiroid maligniteleri enderdir ve

Alındığı Tarih: 10.03.2015

Kabul Tarihi: 06.05.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Özel, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, 34100-Şişli-İstanbul
e-posta: denizozel34@hotmail.com

tüm malign neoplazmların %1'ini oluşturur ^(1,3). Tiroid malignitelerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve tanı sonrası yaşam sürelerinin uzun olmasından dolayı erken tanı önem taşımaktadır. Derin yerleşimli veya küçük boyutlu olması nedeniyle palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında USG'nin duyarlılığı çok yüksektir. USG'nin kullanımının yaygınlaşması ile asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodül sayısı artmaktadır ⁽⁴⁻⁹⁾. Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas sorun; nodülün benign/malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi rutin olarak kullanılmaktadır ⁽⁹⁾. Fakat benign/malign ayrımı bu yöntemler ile kesin olarak yapılamamaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntem İİAB'dir ⁽⁷⁾.

Bu çalışmadaki amacımız, tiroid nodüllerinin sonomorfolojik ve renkli doppler USG özelliklerinin nodülün benign-malign ayrımındaki rolünü İİAB sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel radyoloji bölümünde Eylül-Aralık 2014 tarihleri arasında USG eşliğinde tiroid İİAB yapılan 200 hasta dahil edildi. Toplam 205 tiroid nodülüne USG eşliğinde İİAB yapıldı ve sitoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgulara öncelikli olarak tiroid USG yapıldı. Tiroid nodülleri; boyut, sayı, iç yapısı, kontur yapısı, ekostrüktür, mikrokalsifikasyon varlığı ve vaskülarite açısından değerlendirildi. Nodül boyutu ≤ 10 mm ve >10 mm olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Nodülün iç yapısı pür solid veya kistik komponent içeren semisolid olarak iki grupta değerlendirildi. Kontur yapısı düzgün ve düzensiz olarak ikiye ayrıldı. Ekostrüktür; normal tiroid parankimine göre hiperekoik, izoekoik, hipoekoik ve tama yakın kistik nodüller içinse anekoik şeklinde incelendi. Nodülün mikrokalsifikasyon içermesi; var ya da yok şeklinde ayrıldı. Vaskülarite; renkli doppler US inceleme ile normovasküler ve hipervasküler şeklinde sınıflandırıldı. Aynı hastada birden çok nodül varlığında, eğer klinisyen de özellikle

bir nodül belirtmemişse en büyük boyutlu dominant nodülden İİAB yapıldı (Resim 1). USG'de İİAB yapılacak nodülü seçerken nodül boyutuna ilave olarak USG özellikleri açısından daha fazla malignite riski taşıyan, mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik, konturu düzensiz ve intranodüler vaskülarizasyonu mevcut nodüller tercih edildi. Solid ve kistik komponenti mevcut olan semisolid nodüllerin solid kesiminden örnek alınmasına dikkat edildi.

Biyopsi işlemi öncesi hastalar kontrendikasyonlar (antikoagülan kullanımı veya İİAB yapılmasına izin vermeyecek kadar yaşanan anksiyete) açısından sorgulandı. Hastaların onamları alındı. Gerekli sterilizasyon sağlandıktan sonra biyopsi bölgesine hasta konforunu artırmak amacı ile Vemcaine (lidocain pump sprey) uygulandı.

USG işlemi Qsonix (Ultrasonics Medical Corp, Richmond BC, Canada) cihaz ile 7.5 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. USG probuna steril kılıf geçirildi. Aspirasyon 22 G'lik 5 cc'lik standart enjektör kullanıldı. Enjektörle maksimum vakum basıncı kullanarak ileri geri hareketle nodülün farklı yerlerinden materyel elde edildi. İİAB sonrası hemostaz sağlandı, uygun süre sonra kontrol USG ile kanama kontrolü yapıldı. Hastalar belli süre izlem altında tutularak taburcu edildi.

Aspirasyon materyeli %95 alkol ile fikse edildi. Alkol fiksasyonundaki lamlar patoloji laboratuvarında Papanicolaou (Pap) yöntemiyle boyandı. Özel solüsyonundaki yıkama materyalinden santrifüj yardımıyla hücre bloğu hazırlandı. Elde edilen kesitler hematoksilen - eozin (H&E) ile boyandı. Pap ve H&E ile hazırlanan lamlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Enjektörde kalan materyal santrifüjde kullanılmak üzere enjektör başlığı ile tüp içinde patolojiye gönderildi.

Cinsiyetler arasında malignite sıklığı açısından fark olup olmadığı incelendi. Yaş grupları arasında malignite açısından fark olup olmadığını değerlendirmek için 40 yaşından büyük ve küçük eşit olmak üzere 2 grup karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki fark Fischer s exact χ^2 testi

ile karşılaştırıldı. Ki-kare tablosuna göre: χ^2 0.05,1 = 3.84 χ^2 0.01,1 = 6.63 kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaşları 20-85 arasında olup ortalama yaş 48.50 idi. Çalışmamızda 205 nodülün sitolojik değerlendirme sonucu 136 nodül (%66,3) benign, 42 nodül (%20,4) malignite şüpheli ve 27'si ise (%13) yetersiz materyal olarak rapor edildi. Yetersiz materyal gelenler çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme 174 olguya ait 178 nodül üzerinden yapıldı. Kırk yaşından büyük olgu sayısı 131 küçük ve eşit olgu sayısı 47 idi. Yüz yetmiş dört olgunun 146'sı kadın (% 84) 28'i erkek (%16) idi. Nodüllerin 136'sı pür solid, 42'si kistik komponenti olan nodüllerdi. Boyutu 10 mm'den küçük ve eşit olan nodül sayısı 34; büyük olanların sayısı 144 idi. Doppler USG de hipervasküler nodüllerin 66'sı hipervasküler, 112'si normovaskülerdi. Nodüllerin 147'si düzgün sınırlı 31'i düzensiz sınırlı idi. Mikrokalsifikasyon saptanan nodül sayısı 25, saptanmayan nodül sayısı 153 idi (Tablo 1). Cinsiyet, yaş, nodülün iç yapısı ve boyutları baz alındığında örneklemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların demografik verileri ve nodüllerin sonomorfolojik ve Renkli Doppler Ultrasonografi özellikleri.

Cinsiyet	Erkek: 28 (%15,6)	Kadın: 150 (%84,4)
Yaş	≤40: 47 (%26,4)	>40: 131 (%73,6)
Nodül iç yapı	Pür solid: 136 (%76,4)	Kistik komp: 42 (23,6)
Nodül boyut	≤10 mm: 34 (%19)	> 10 mm: 144 (%81)
Mikrokalsif.	Var: 25 (%14)	Yok: 153 (%86)
Sınır özelliği	Düzensiz: 31 (%17,4)	Düzgün: 147 (%82,6)
Vaskülarite	Normo: 112 (%63)	Hiper: 66 (%37)
Sitopatoloji	Benign: 136 (%66,3)	Malign: 42 (%20,4)

Tablo 2. Olguların demografik verilerinin ve nodüllerin sonomorfolojik ve renkli doppler ultrasonografi özelliklerinin malignite yönünden karşılaştırılması.

	Benign	Malign	Malignite oranı	χ^2
Erkek	20	8	%28,57	1.01
Kadın	116	34	%22,66	
Yaş ≤40	36	11	%23,40	0
Yaş >40	100	31	%23,66	
Solid	102	34	%25	0.68
Kistik komp (+)	34	8	%19,04	
Boyut ≤10 mm	27	7	%20,59	0.21
Boyut >10 mm	109	35	%24,30	
Düzgün sınır	119	28	%20,6	11.2
Düzensiz sınır	17	14	%45	
Mikrokalsif. (+)	14	11	%44	6.38
Mikrokalsif. (-)	122	31	%20,2	
Hipervasc. (-)	93	19	16.96	8.64
Hipervasc. (+)	43	23	34.88	

Ancak nodülün hipervasküler olması, nodülün düzensiz sınırlı olması malign olma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmaktadır ($p\leq 0,01$). Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı malign olma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmaktadır ($p\leq 0,05$).

TARTIŞMA

Tiroid bezinin nodüler hastalığı yaygın olarak görülmektedir. Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'inde tiroid karsinomu olasılığı vardır ⁽¹⁰⁾. Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde ender olarak görülmekle birlikte insidansı son yıllarda giderek artmaktadır ⁽³⁾.

Ultrasonografi, teknolojideki gelişmelerin yüksek çözünürlüğüne olanak vermesi ile birlikte tiroid bezinin yüzeysel yerleşimi nedeniyle tiroid hastalıklarının görüntülemesinde primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır ⁽⁹⁾. Renkli doppler ve power doppler ultrasonografi, tiroid parankimi ve nodüllerde vaskülariteyi değerlendirmede kullanılmaktadır.

US ile bir tiroid nodülü tespit edildiğinde temel sorun bunun benign mi malign mi olduğuna karar vermektir. Bu amaçla, pür benign nodüllerin İİAB ile sitolojik değerlendirme gerektiren malignite şüphesi bulunan olgulardan ayırt etmek için maligniteyi düşündüren sonografik bulgular analiz edilmeli ve klinik veri ile birlikte değerlendirilmelidir ⁽⁹⁾. Çok sayıda nodüllerin varlığında daha önceki çalışmalarda belirtilen malignite kriterlerine sahip nodüllerin öncelikli değerlendirilmesi riskli nodülü yakalamak adına gereklidir. Bu kriterler solid, düzensiz spiküle konturlu, hipoekoik, komplike nodüllerde solid komponent, mikrokalsifikasyon varlığı, santral vaskülarite, ön-arka çapın transvers çaptan büyük olması şeklinde özetlenebilir ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda nodülün sınırlarının düzensiz olması malignite açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p\leq 0,01$). Düzensiz kontur özelliği malignite açısından önceki çalışmalarda spesifik bulgu olarak tanımlanmıştır ^(2,12-14).

Nodülün iç yapısının malignite açısından anlamlı olabileceği belirtilmektedir. Kistik nodüllere göre solid veya büyük oranda solid olan nodüllerde, daha fazla maligniteye rastlandığı bildirilmektedir ^(10,15). Çalışmamızda solid nodüllerin kistik komponenti olanlara göre daha yüksek oranda malignite içermesi literatür

ile uyumlu olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmında nodül boyutunun malignite ile ilişkisi net ortaya konamamıştır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Şengöz ve ark.⁽¹⁷⁾ 831 olgu 929 nodülü kapsayan çalışmalarında nodül boyutu ile malignite sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bildirmemişlerdir. Çalışmamızda 10 mm'den büyük nodüllerde, 10 mm'ye kadar olan nodüllere kıyasla daha yüksek maligniteye rastlanmış olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Malign nodüllerde benign nodüllere göre nodül kanlanmasının daha fazla artması beklenmektedir. Ancak renkli doppler ultrasonografinin tiroid nodüllerinin benign-malign nodül ayrımında yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur^(10,16,18). Çalışmamızda, nodülün hipervasküler olması malignite açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,01$). Bu nedenle hipervasküler nodüllerin kesinlikle sitopatolojik olarak incelenmesini öneriyoruz.

İİAB'nin başarısı için yeterli örnek alınımı ve deneyimli sitopatolog varlığı iki önemli faktördür⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda 205 nodülün 178 tanesinin (%87) sitopatoloji sonucu yeterli veya diagnostik olarak gelmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında bu değer ortalamanın üstündedir⁽⁸⁾. Tüm biopsilerin USG rehberliğinde yapılmış olması ve sitopatolojik incelemenin klasik lam fiksasyonuna ek olarak özel solüsyondaki enjektör materyalinin santrifüjle incelenmesi yönteminin kombine edilmesi bu yüksek oranın elde edilmesinde önemli rol oynadığı düşüncesindedir.

Literatürde yaş ve cinsiyet ile malignite riski arasında anlamlı korelasyon bildirilmeyen çalışmalar olduğu kadar^(17,19) bayanlarda tiroid nodülleri ve malignitelerin erkeklere oranla daha fazla olduğu da bildirilmiştir⁽¹³⁾. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Demografik veriler incelendiğinde değerlendirmeye alınan nodüllerin önemli bir bölümü kadın olgulara aitti (%84,4). Bu sonuç literatür ile uyumludur. Kadın olgularda tiroid hastalıklarına 3-4 kat daha sık rastlanmaktadır^(15,20-22).

Çalışmamızda nodülün içinde mikrokalsifikasyonun malignite riskini artırdığı gözlenmiştir ($p \leq 0,05$).

Daha önceki çalışmalarda tiroid maligniteleri için en spesifik USG bulgusu nodül içi mikrokalsifikasyon olduğu, primer tiroid kansinomlarının %29-59'unda ve özellikle papiller tiroid kansinomlarında görüldüğü belirtilmiştir^(12,23).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlileri hasta sayısının relatif az olması ve nodül hipervaskülaritesinin santral veya periferik ayrımı yapılmadan değerlendirilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak, hipervasküler, düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyon içeren tiroid nodülleri daha yüksek malignite oranlarına sahiptirler. Bununla birlikte, USG ve renkli Doppler karakteristikleri maligniteyi güvenle tanı koydurmaz veya dışlamaz. Nodülün natriyü belirlenmek için İİAB gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Berkiten G, Tazegül A, Yıldırım G, Uyar Y. Tiroid Kanserlerinde Boyun Diseksiyonu. *Okmeydani Tıp Derg* 2012;28:35-41. <http://dx.doi.org/10.5222/otd.suppl.2012.035>
2. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Society of Radiologists in Ultrasound: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2373050220>
3. Adaş G, Adaş M, Özüker F, Akçakaya A. Tiroid Kanseri. *Okmeydani Tıp Derg* 2012;28:26-34.
4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-1840. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420160075010>
5. Brander A, Viikinkovski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683-687. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.181.3.1947082>
6. Cai XJ, Valiyaparambath N, Nixon P, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Cytopathology* 2006;17:251-256. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2303.2006.00397.x>
7. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289.
8. Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1993;166:346-349. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80329-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80329-0)
9. Coşkun ZU, Seçil M, Karagöz E. Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım. *Okmeydani Tıp Derg* 2012;28:56-70.
10. Yıldırım A, Bozgeyik Z. Benign ve malign tiroid nodüllerinin ayrımında renkli doppler ultrasonografinin rolü. *Firat Med J* 2014;19:140-144.
11. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonog-

- raphic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-337.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.3.334>
12. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004;23:1455-1464.
 13. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. Third edition volume 1. Mosby; 2005, 736-743.
 14. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of Malignancy in nonpalpable thyroid nodules; predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>
 15. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-3417.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0690>
 16. Jason D, Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004;23:1455-1464.
 17. Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, Arıbal E. Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde İnce iğne aspirasyon biopsisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11:26-32.
 18. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461-466.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.0337>
 19. İnci MF, Ozkan F, Yüksel M, Salk I, Sahin M. The effects of sonographic and demographic features and needle size on obtaining adequate cytological material in sonography guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocrine* 2013;43:424-429.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9784-y>
 20. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-436.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198508153130707>
 21. Van Herle AJ, Rich P, Ljung B-ME, et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982;96:221-232.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-96-2-221>
 22. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67:559-566.
 23. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-1090.