

Su alcuni aspetti ecomorfologici dei noduli tiroidei



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 11-15

Annunziata Cavallaro, Mario Costanzo, Alessia Marziani, Francesca Condorelli,
Matteo Angelo Cannizzaro

Università degli Studi di Catania, Dipartimento Scienze chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie avanzate, Unità Operativa Clinicizzata di Endocrinochirurgia P.O.U. "S. Luigi - Santi Curro" (Direttore: Prof. M.A. Cannizzaro).

On some ecomorphological aspects of nodular goiter.

AIM OF THE STUDY: *Determine microcalcifications' rule in nodular goiter, to classify those calcifications and identify US features suspect for tumoral pathology.*

MATERIAL AND METHODS: *In Endocrine Surgery Unit we ultrasonographically detected 655 patients in a period of twelve months (Jan to Dec 2005). Patients aged from 22 to 75 years.*

Multinodular goiter were 42% and solitary nodular 33,8%, higher than other studies, as we checked selected patients. We determined microcalcification' incidence in nodular goiter and thyroiditis and studied their correlations with tumours. We also studied other US features suspect for malignant lesions.

We divided microcalcifications in four groups.

Thyroiditis prevalence was 55,8%. Microcalcifications' prevalence was 32,3%, divided as follow: Type I 18,1%, type II 4%, type III 81,8%, type IV 9%. In 9% of patients was present more than one kind of calcifications.

Microcalcification rate was 28,9% in inflammatory disease, 55,17% in multinodular goiter and 18,18% in single thyroid nodules. "Suspect" microcalcifications were present in 9% of whole thyroid pathology and in 12% of MNG. The majority of microcalcifications belonged to type III and their nature is questionable. Several Authors mentioned microcalcifications as a sensitive and highly specific feature for tumour diagnosis. Microcalcifications have a 59,2% sensitivity rate and a specificity rate of 85,8-95%. Their diagnostic accuracy is 77,4%. Other us suspect features are hypoechogenicity and irregular nodule outline.

CONCLUSIONS: *Ultrasonography remains an operator-dependent exam and it's necessary a correct interpretation of morphological data. Meticulous characterization of all ultrasonographic criteria enounced above is useful to reach satisfactory results and identify suspect lesions.*

Key words: Microcalcifications, Tumour, Thyroid, Ultrasonography.

Premesse

La patologia nodulare tiroidea, data la sua incidenza e la sua variabilità clinica e prognostica, rappresenta un problema diagnostico e terapeutico.

Nella diagnostica per immagini della tiroide svolge un ruolo cardine l'ecografia del collo. Le attuali tecnologie ultrasonografiche, consentendo di ottenere immagini dettagliate e ad alta definizione, hanno reso possibile individuare le diverse caratteristiche morfologiche identifica-

tive dei noduli tiroidei sospetti. Allo stato attuale non esiste un unico parametro di riferimento patognomonico per la patologia neoplastica maligna, vi sono diversi elementi ultrasonografici che considerati nel loro insieme orientano il clinico verso una diagnosi di tireopatia nodulare "sospetta".

Esperienza personale

Presso l'ambulatorio di ecografia dell'U.O. clinicizzata di Endocrinochirurgia, sono state valutate dal 01.01.2005 al 31.12.2005 le tiroide di 655 pazienti (91% donne, 9% uomini). Il range di età del campione pazienti era di 22-75 anni con una età media di 50 anni.

Pervenuto in Redazione Agosto 2006. Accettato per la pubblicazione Settembre 2006.

Per la corrispondenza: Prof. Matteo Angelo Cannizzaro, Piazza Michelangelo Buonarroti 22, 95126 Catania (e-mail: cannizzaromatteoangelo@yahoo.it).

Nella nostra esperienza l'incidenza della patologia nodulare si discosta in modo significativo da quanto riferito dagli altri Autori con percentuali del 42% per la tireopatia plurinodulare e 33,8% per la patologia uninodulare, ciò avviene considerando che si tratta di un campione di pazienti già sottoposti inizialmente ad una visita specialistica presso i nostri ambulatori per sospetta tireopatia e pertanto già clinicamente selezionati in base a riscontri ematochimici ed obiettivi.

Metodologia

In questo studio sono stati analizzati e classificati in tutti i pazienti osservati i segni ultrasonografici delle flogosi tiroidee (sub-acuta, cronica o acuta) e delle microcalcificazioni e l'associazione di queste ultime con la patologia nodulare e flogistica.

I criteri ecomorfostrutturali adottati per identificare le flogosi tiroidee sono stati i seguenti:

- nella tiroidite sub-acuta l'ecostruttura tiroidea appare diffusamente disomogenea, prevalentemente ipoecogena con fini tralci isoecogeni contestuali; i margini sono policiclici o grossolanamente irregolari, difficilmente distinguibili dai muscoli pre-tiroidei.
- nella tiroidite cronica non autoimmune l'ecostruttura ghiandolare appare diffusamente disomogenea finemente o grossolanamente "marezzata", talvolta ad aspetto microvacuolare; i margini possono essere irregolari.
- nella tiroidite cronica autoimmune, oltre al sovvertimento ecostrutturale, sovente si riscontrano plurime aree ipoecogene sfumate ad atteggiamento pseudonodulare, talvolta difficilmente distinguibili da reali noduli solidi ipoecogeni; se consideriamo l'incidenza di carcinomi tiroidei in questo contesto, appare evidente come occorra porre maggiore attenzione nell'individuazione e tipizzazione di eventuali formazioni nodulari.
- nella tiroidite acuta l'ecostruttura parenchimale appare diffusamente disomogenea ipoecogena, possono essere presenti fini tralci isoecogeni contestuali ed i margini sono grossolanamente irregolari.

Le microcalcificazioni sono state suddivise in quattro

categorie:

- I tipo: piccole grossolane calcificazioni rotondeggianti con diametro massimo 2mm o esili calcificazioni lineari della lunghezza massimo 3mm
- II tipo: calcificazioni nodulari periferiche a "guscio"
- III tipo: microcalcificazioni sporadiche sparse
- IV tipo: microcalcificazioni a "spruzzo"

Risultati

L'incidenza complessiva di flogosi tiroidea ecograficamente definibile è stata del 55,8%.

Nel 32,3% di tutti i pazienti studiati si è riscontrata la presenza di microcalcificazioni. Queste sono state suddivise in quattro gruppi con la seguente distribuzione: il tipo I era presente nel 18,1% dei pazienti, il tipo II nel 4%, il tipo III nel 81,8%, microcalcificazioni di tipo IV si riscontravano nel 9% dei casi. Nel 9% dei pazienti si assisteva alla presenza contemporanea di più tipologie di microcalcificazioni (Tab. I).

L'incidenza di microcalcificazioni associate a quadri ecografici flogistici è stata del 28,9%, nel caso di tireopatia plurinodulare la percentuale è stata del 55,17% e del 18,18% nella patologia uninodulare.

Nella tireopatia plurinodulare, caratterizzata dalla presenza di spots calcifici, il 25% delle calcificazioni era di tipo I, il 6% di tipo II, il 68% di tipo III e solo il 12% di tipo IV; in alcuni gozzi plurinodulari erano presenti più tipologie di calcificazioni (Tab. II).

Nelle tireopatie uninodulari le microcalcificazioni presenti nel 18,18% dei casi erano di tipo III.

L'incidenza di calcificazioni definite da molti Autori come "sospette", ovvero di tipo IV, nella nostra casistica si attesta al 9% considerando la patologia nodulare nella sua interezza e nel 12% della sola patologia plurinodulare. La maggior quota di microcalcificazioni è rappresentata pertanto da quelle di tipo III la cui natura resta ambigua potendo queste essere presenti sia nella patologia benigna come nella maligna.

TABELLA I – Incidenza delle calcificazioni tiroidee.

Calcificazioni I tipo	Calcificazioni II tipo	Calcificazioni III tipo	Calcificazioni IV tipo
18,18%	4%	81,8%	9%

TABELLA II – Tireopatia plurinodulare e calcificazioni

Calcificazioni I tipo	Calcificazioni II tipo	Calcificazioni III tipo	Calcificazioni IV tipo
25%	6%	68%	12%

Discussione

Le indagini ultrasonografiche ad alta definizione hanno consentito di stimare l'incidenza di tireopatia nodulare nella popolazione generale con una variabilità dal 10% al 40%, includendo in questa percentuale anche il riscontro di noduli non palpabili¹. Pur prevalendo la presenza di tireopatia nodulare benigna non si può trascurare quella neoplastica maligna la cui incidenza si attesta secondo le varie casistiche intorno al 5-7.7%². Esiste unanime consenso nell'indicazione di un FNA¹, preferibilmente ecoguidato, in presenza di un singolo nodulo solido palpabile o comunque delle dimensioni superiori ad 1 cm, mentre minore accordo emerge per i noduli di dimensioni inferiori al cm, riscontrati occasionalmente¹⁻³.

Il riscontro occasionale di un microcarcinoma papillifero è correlato in genere ad un andamento clinico benigno^{2,4}; tuttavia alcuni Autori riportano una percentuale non insignificante di microcarcinomi papilliferi che si associano ad invasione extracapsulare 35.5%, a metastasi linfonodali 19.4%² a localizzazione a distanza^{1-3,5}. Ciò indipendentemente dal fatto che il nodulo fosse minore o maggiore di 1 cm.² Appare perciò evidente come il solo cut-off dimensionale di un cm sia in realtà insufficiente a determinare se il nodulo tiroideo in questione debba essere monitorato con follow-up ecografico o viceversa meriti ulteriori indagini di principio diagnostiche quali la valutazione citologica mediante FNA ecoguidato¹⁻³. Da ciò esita l'esigenza di codificare criteri ecografici identificativi dei noduli maggiormente sospetti di malignità, al fine di condurre il paziente al percorso diagnostico e terapeutico più idoneo.

Tra i primi criteri ecografici valutabili merita particolare menzione l'aspetto ipoecogeno, citato da molti studi come parametro suggestivo di malignità¹⁻⁶, ma non specifico, in quanto molti noduli non palpabili sono ipoecogeni e molti di questi sono benigni. Come segno patognomonico di malignità viene riportata la marcata ipoecogenicità, definita utilizzando come parametro di riferimento l'ecogenicità del muscolo striato, considerata di grado medio. L'ecostruttura della tiroide sana è omogeneamente iperecogena rispetto ai muscoli circostanti, pertanto la maggior parte dei noduli appare ipoecogena rispetto al parenchima e se paragonati all'ecogenicità dei muscoli essi sono maggiormente ipoecogeni¹. Utilizzando il parametro della ipoecogenicità si sono ottenuti indici di sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica pari rispettivamente a 26.5%, 94.3% e 72.9%¹.

Tomimori e Coll.⁷ considerano l'ecostruttura ipoecogena come elemento identificativo di noduli sospetti o maligni. Secondo Papini² l'aspetto ipoecogeno di contro non rappresenta un fattore indicatore di malignità nei noduli non palpabili.

Un maggiore consenso esiste nel considerare indice di malignità i margini irregolari o microlobulati, anche nei noduli non palpabili, quale espressione di una tendenza

all'invasività locale¹. Secondo varie casistiche questo criterio raggiunge indici di sensibilità pari al 55.1%, specificità da 83%¹ a 85%² ed accuratezza diagnostica del 74.2%¹.

Un ruolo importante è attribuito all'eco-pattern vascolare, particolarmente utile nel caso di neoplasie follicolari, la cui sola valutazione citologica spesso non è dirimente nel discriminare i noduli benigni dai maligni. Gli aspetti eco-color-doppler qualitativi delle principali tireopatie sono riconducibili a quattro categorie semeiologiche:

PATTERN I: assenza di apprezzabile segnale di colore;

PATTERN II: presenza di segnale di colore alla periferia della lesione nodulare;

PATTERN III: presenza di segnale di colore intranodulare (III a), il più delle volte coesistente con flusso marginale (III b);

PATTERN IV: segnale di colore presente e diffuso in tutta la ghiandola.

Dal punto di vista semeiologico color-doppler non esistono sicuri criteri diagnostico-differenziali fra le neoplasie di tipo adenomatoso e quelle maligne, entrambe infatti sono caratterizzate da un eco-pattern di tipo III. Nelle neoplasie maligne è prevalente, ma non specifica, la presenza di segnali vascolari intranodulari (pattern IIIa), con aspetto irregolare e tortuoso dei vasi di diametro variabile in funzione del modello di neoangiogenesi caratterizzante la neoplasia⁸. La sola tipizzazione vascolare consente di ottenere indici di specificità pari al 80.8%, sensibilità del 74.2% ed una valutazione predittiva di malignità del 24%². Oltre all'ecopattern vascolare merita particolare attenzione la valutazione flussimetrica e velocimetrica dell'indice di pulsilità ($PI = V_{max} - V_{min} / V_{mean}$). Nelle neoplasie sospette maligne, caratterizzate da flussi più veloci e turbolenti, il PI sarà ≥ 1.0 . Applicando il criterio di studio vascolare si identificano quattro categorie a cui acrivere i noduli tiroidei, il primo e secondo grado tipizzano i noduli benigni, il terzo e quarto grado i noduli sospetti di malignità.

Tra i criteri ecografici identificativi di noduli tiroidei maligni viene annoverato anche il rapporto altezza-larghezza, così come accade per i noduli mammari; una forma nodulare maggiormente sviluppata in altezza rispetto alla larghezza è più sospetta di malignità¹. Applicando questo criterio, giudicato ausiliario, si sono raggiunti indici di sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica pari rispettivamente a 32.7%, 92.5% e 73.5%¹. Secondo altri Autori di contro è la forma sferica ad essere associata ad una maggiore incidenza di noduli solidi maligni¹⁰.

La presenza di un alone ipo-anecogeno periferico completo o viceversa assente o discontinuo potrebbe orientare l'operatore verso la diagnosi di un nodulo benigno nel primo caso o sospetto/maligno nel secondo¹¹.

È bene tuttavia evidenziare come in alcuni casi è verificabile la presenza di carcinoma papillifero in noduli solidi di isoecogeni caratterizzati da contorni regolari ed alone ipo-anecogeno periferico completo e ben definito⁷.

Un ulteriore aspetto ecomorfologico importante è rappresentato dalle calcificazioni intraparenchimali ed intranodulari. Le calcificazioni tiroidee possono essere presenti sia nella patologia tiroidea maligna come nella benigna rispettivamente con una incidenza del 26-54% per la prima e 8-32% per la seconda ¹². Da più fonti le calcificazioni sono citate come parametro sensibile e altamente specifico nella definizione della patologia nodulare maligna ^{1,2,7}; la presenza in particolare di microcalcificazioni è caratterizzata da indici di sensibilità del 59.2%, specificità da 85.8% a 95% ed accuratezza diagnostica pari al 77.4% ^{1,2}.

Istologicamente distinguiamo due forme di calcificazioni tiroidee: i corpi psammomatosi e le calcificazioni distrofiche.

I corpi psammomatosi sono delle concrezioni laminate, sferiche e basofile che caratterizzano il carcinoma papillifero. Talvolta sono presenti anche in altre patologie tiroidee maligne come il carcinoma follicolare o benigne come il gozzo plurinodulare, l'adenoma follicolare e la tiroidite di Hashimoto.

Le calcificazioni distrofiche sono per lo più di forma irregolare e sono solitamente conseguenti a necrosi tissutale, assumono svariate forme come spicole, come frammenti laminari o come depositi finemente granulari in bande fibrose, disposte attorno ai noduli o a rivestire le cellule epiteliali; esse sono riscontrabili sia nella patologia nodulare benigna come nella maligna ¹³.

Se ne deduce pertanto che il parametro "calcificazioni" sia in realtà piuttosto variabile nella forma e nelle dimensioni. Analogamente alle calcificazioni mammarie, della cui classificazione morfologica mammografica conosciamo l'importanza nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in fase pre-clinica, negli ultimi anni si è tentato di identificare le diverse tipologie di microcalcificazioni tiroidee al fine di stabilire una loro eventuale correlazione morfologica con noduli di natura sospetta. Allo stato attuale l'attendibilità diagnostica delle calcificazioni tiroidee non è paragonabile all'analogo parametro mammario.

Recentemente alcuni Autori ¹² hanno classificato ecograficamente le microcalcificazioni in base a criteri morfologici e volumetrici, rapportandole al corrispettivo esame istologico. Ne sono emerse quattro categorie:

- microcalcificazioni, definite come multipli spots iperecogeni puntiformi con o senza cono d'ombra posteriore;
- grossolane calcificazioni intranodulari, strutture iperecogene delle dimensioni di 2 mm con cono d'ombra posteriore;
- calcificazioni periferiche, ovvero grossolani spots iperecogeni localizzati attorno al nodulo, che ostacolano una sua corretta visualizzazione ed interpretazione;
- singola grossolana calcificazione del diametro inferiore a 5 mm in assenza della visualizzazione del tumore circostante.

Le microcalcificazioni sono da considerare indicatori di malignità in quanto correlabili con i corpi psammoma-

tosì; il loro riscontro è infatti caratterizzato da un indice di valore predittivo positivo pari circa a 82% ¹².

Le calcificazioni periferiche, a "guscio d'uovo", rappresentano in realtà calcificazioni distrofiche di frequente riscontro nel gozzo plurinodulare e generalmente sono indicative di una patologia benigna. Tuttavia in alcune casistiche sono riportati casi di carcinoma indifferenziato ¹⁴ e papillifero associato a questo tipo di calcificazione ¹² con una incidenza pari al 43% per il secondo istotipo ¹².

Nel 52% dei casi in cui sono presenti grossolane calcificazioni intranodulari Suzuka e Coll. ¹² hanno riscontrato la presenza di carcinoma. Nel caso del reperimento ecografico di spots calcifici, istologicamente corrispondenti a noduli ialinizzati con calcificazioni distrofiche, si è evidenziata la presenza di cancro nel 33% dei casi ¹².

Da quanto esposto appare evidente che ogni riscontro ecografico di spot calcifico intranodulare o anche intraparenchimale può in realtà celare una neoplasia maligna; ciò è particolarmente evidente nel caso delle microcalcificazioni cosiddette a "tempesta di neve" la cui specificità per la patologia maligna raggiunge l'indice del 100% ¹⁵.

Conclusioni

Le avanzate ricerche tecnologiche hanno permesso di realizzare apparecchi ultrasonografici sempre più sensibili nella definizione delle immagini, e ciò ha progressivamente consentito di ottenere nuovi elementi utili nella determinazione morfologica dei noduli sospetti.

L'indagine ecografica resta comunque una metodica operatore dipendente, il che implica la corretta interpretazione dei dati ecomorfologici. Spesso è infatti facile interpretare come spots calcifici il rinforzo acustico posteriore di minute lacune anecogene intranodulari, in tal caso sarà assente il cono d'ombra posteriore, elemento da ricercare quando si sospetta la presenza di calcificazioni. Altra caratteristica, non trascurabile, è la presenza nel nodulo tiroideo di uno sbarramento acustico posteriore persistente, nonostante le diverse scansioni, pur in assenza di calcificazioni intranodulari. Questo parametro, seppure non ancora quantificabile in termini di specificità e sensibilità nella nostra esperienza, è a nostro giudizio un ulteriore indice di nodulo sospetto o maligno. Il riscontro di un rinforzo di parete posteriore è secondo la nostra esperienza un indice di benignità.

Resta evidente il fatto che la meticolosa ricerca di tutti i criteri ecografici enunciati, ovvero ecogenicità, margini, forma, vascolarizzazione, microcalcificazioni consente di ottenere risultati soddisfacenti nell'individuazione dei noduli maggiormente sospetti di malignità. Soffermarsi su di uno o pochi elementi ultrasonografici potrebbe viceversa condurre ad errore interpretativo e non consentire di sottoporre il paziente al percorso diagnostico e terapeutico più idoneo.

Riassunto

SCOPO DELLO STUDIO: Determinare il ruolo delle microcalcificazioni nella patologia nodulare tiroidea, classificare tali microcalcificazioni ed identificare le caratteristiche ultrasonografiche sospette per neoplasia maligna.

MATERIALI E METODI: Presso l'ambulatorio di ecografia dell'U.O. clinicizzata di Endocrinochirurgia P.O.U.S. Luigi - Santi Currò, abbiamo sottoposto ad ecografia 655 pazienti in un periodo di dodici mesi (da Gennaio a Dicembre 2005). I pazienti avevano un'età compresa tra 22 e 75 anni. Il 42% dei pazienti era affetto da tireopatia multinodulare, il 33.8% da nodulo tiroideo solitario, percentuale maggiore rispetto a quella di altri studi, poiché al nostro ambulatorio afferiscono pazienti selezionati.

Abbiamo determinato l'incidenza delle microcalcificazioni nelle tireopatie nodulari e nelle tiroiditi e la loro correlazione con la patologia nodulare. Abbiamo inoltre studiato le caratteristiche ultrasonografiche sospette per lesioni maligne.

La prevalenza di tiroidite era del 55.8%. La prevalenza di microcalcificazioni era del 32.3%.

Abbiamo suddiviso le microcalcificazioni in quattro gruppi; il tipo I era presente nel 18,1% dei pazienti, il tipo II nel 4%, il tipo III nel 81,8%, il tipo IV nel 9%. Nel 9% dei pazienti erano presenti più tipi di calcificazioni. L'incidenza di microcalcificazioni era del 28.9% nella patologia infiammatoria, del 55,17% nel gozzo plurinodulare e del 18,18% nei noduli tiroidei singoli. Le microcalcificazioni sospette erano presenti nel 9% dell'intera patologia tiroidea e nel 12% delle tireopatie plurinodulari. La maggior parte delle microcalcificazioni appartengono al tipo III, ma la loro natura è ancora incerta.

Diversi Autori hanno menzionato le microcalcificazioni come caratteristica dotata di alta specificità e sensibilità diagnostica per la patologia neoplastica. Le microcalcificazioni posseggono una sensibilità del 59.2% ed una specificità del 85.8-95%. La loro accuratezza diagnostica è del 77.4%. Altri aspetti ultrasonografici sospetti sono l'ipoecogenicità e l'irregolarità dei margini nodulari.

CONCLUSIONI: L'ecografia rimane un esame operatore-dipendente e rimane necessaria una corretta interpretazione dei dati morfologici. La meticolosa caratterizzazione di tutti i criteri ultrasonografici sopra enunciati è utile per ottenere risultati soddisfacenti nell'identificazione delle lesioni sospette.

Bibliografia

- 1) Eun-Kyung Kim, Cheong Soo Park, e Coll.: *New sonographic criteria for recommending fine needle aspiration biopsy of non palpable solid nodules of the thyroid*. Am J Radiol, 2002; 178:687-91.
- 2) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, e Coll.: *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features*. Journ Clin Endocrinol Metab, 2002; 87 (5):1941-946.
- 3) Noguchi S, Yamashita H, Muratami N, e Coll.: *Small carcinomas of the thyroid: a long-term follow-up of 867 patients*. Arch. Surg, 1996; 131:187-91.
- 4) Rodriguez JM, Moreno A, e Coll.: *Papillary microcarcinoma: Clinical study and prognosis*. Eur.J. Surg, 1997; 163:255-59.
- 5) Lupoli G, Vitale G, Canaglia M: *Familial papillary thyroid microcarcinoma: A new clinical entity*. Lancet, 1999; 353:637-39.
- 6) Solbiati L: *Thyroid gland*. In: James EM (ed.): *Diagnostic Ultrasound*. St. Louis: Mosby, 1998; 703-29.
- 7) Tomimori Eduardo K, Bisi Helio, e Coll.: *Avaliação ultra-sonográfica dos nódulos tireóideos: comparação com exame citológico e histopatológico*. Arq Bras Endocrinol Met, 2004; 48 no. Sao Paulo.
- 8) Lagalla R, Bartolotta VT, Midiri M: *Diagnostica per immagini*. In *La patologia chirurgica della tiroide e delle paratiroidi*. Ed. GS, 2000; 50-57.
- 9) Nobuhiro Fukunari, Mitsuji Nagahama, e Coll.: *Clinical evaluation of color doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesion*. World Journ Surg, 2004; 28:1261-265.
- 10) Alexander EK, Marqusee E., Orcutt J, e Coll.: *Thyroid nodule shape and prediction of malignancy*. Thyroid, 2004 ; 14(11):953-28
- 11) Leenhardt L, Tramalloni J, Arengo H, et al.: *Echographie des nodules thyroïdien: l'échographiste face aux exigences du clinician*. Press Med., 1994; 23:1389-392.
- 12) Suzuka Taki, Shintaro Terahata, et al.: *Thyroid calcification . Sonographic patterns and incidence of cancer*. Journ Clin Imag, 2004; 28; 368-71.
- 13) Ellison E, Lapuerta P, Martin SE: *Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid. Predictive value for papillary carcinoma*. Cancer (Cancer Cytopathol), 1998; 84:169-75.
- 13) Vestini F, Di Gaetano P, Vigna E, et al.: *Anaplastic thyroid carcinoma in a 49 year-old woman with a long-standing goiter. A case report*. Minerva Endocrinol, 2000; 25:81-83.
- 14) Iannuccilli JD , Cronan JJ, Monchik JM: *Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: The need for biopsy*. Journ Ultrasound Med. 2004; 23(11):1455-464.

