

갑상선암 예측에 있어 초음파적 변수 분석

임현정, 최영식, 박요한, 오경승¹⁾, 이강대²⁾

고신대학교 의과대학 내과학교실, 방사선학교실¹⁾, 이비인후과학교실²⁾

Analysis of the ultrasonographic parameters in predicting thyroid cancer

Hyun-Jung Lim, M.D., Young-Sik Choi, M.D., Yo-Han Park, M.D., Kyung-Seung OH, M.D.,¹⁾
Kang-Dae Lee, M.D.,²⁾

Department of Internal Medicine, Department of Radiology,¹⁾
Department of Otolaryngology²⁾
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The introduction of high resolution sonography has made it possible to detect nodules in the thyroid gland. However, there has been no reliable sonographic sign for distinguishing between benign and malignant thyroid conditions. The aim of present study was to evaluate ultrasonographic (US) parameters in predicting thyroid cancer. **Methods:** One hundred fifty three patients who underwent thyroidectomy at Kosin Medical Center from January, 2000 to April, 2002 were included in the study. All patients were checked high resolutional US before surgery. Of the 153 patients 89 were malignant tumors and 64 benign. Malignant US parameters were defined as calcification, irregular margin, more taller than wide, and fat line obliteration. Calcification pattern was classified with single, punctated, and amorphous calcification. The US characteristics to predict malignancy were evaluated by means of multiple logistic regression analysis. **Results:** All of the malignant sonographic parameters such as calcification, irregular margin, and more taller than wide were significant. Of 59 patients whose ultrasounds showed calcification, 53 (89.8%) were thyroid carcinoma. The incidence rate of malignancy was 55.9% in solitary nodules and 65.7% in multiple nodules ($p=0.303$). Even though nodule size was less than 1.5cm, the incidence of malignant tumor was 69.5% ($p=0.04$). Of 53 malignant nodules with calcification, the incidence of single, punctated, and amorphous calcification pattern was 6 (11.3%), 22 (41.5%), 25 (47.2%), respectively. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and accuracy of sonographic parameters were 76.4%, 87.5%, 89.5%, 72.7% and 81.0%, respectively. Upon the correlation of US-guided FNA cytology with pathologic diagnosis, the sensitivity of ultrasound-guided FNA cytology in differentiating benign and malignant nodule was 85.9%, the specificity 100% and overall diagnostic accuracy was 91.2%. The sensitivity, specificity, and accuracy of US parameters associated to follicular neoplasm, all were 75.0%. **Conclusion:** All the malignant US parameters including calcification, irregular margin, and more tall than wide showed high level of sensitivity, specificity and accuracy. Of these parameter, calcification and irregular margin were more significant. The more presence of calcifications with punctated and amorphous pattern could suggest the higher possibility of malignancy. However, further study is needed for clinical application of malignant US parameters in the thyroid tumors.

Key words : Thyroid nodule, Ultrasonography parameters, Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, Thyroid carcinoma

서론

갑상선결절은 보고자마다 차이는 있으나, 북미의 역학적 연구(Framingham database)에 의하면 성인의 4-7%에서 나타나며, 일생 동안 갑상선결절이 발생할 확률은

교신저자 : 최 영 식
주소: 부산시 서구 암남동 34번지 고신대학교 복음병원
내분비내과
전화: 051-990-6641(연구실), 990-6102 (외래)
Fax: 051-248-5686
Email: yschoi@ns.kosinmed.or.kr

5-10%로 추정된다고 하였으나,¹⁾ 고해상능 갑상선 초음파 검사에서는 10-40%,²⁾ 사체부검시에는 촉진되지 않은 작은 결절을 포함할 경우 75%정도 발견되는 임상적으로 흔한 질환이다.³⁻⁴⁾ 갑상선결절의 대부분은 양성종양이며, 수술하거나, 세침흡인세포 검사를 시행한 경우 갑상선결절에서의 악성종양의 빈도는 1.5-38.1%로 보고되어 있다.^{5,6)} 갑상선 결절이 양성인 경우 갑상선 호르몬(T4) 억제요법을 시행하거나 추적 관찰을 하는데 반하여, 악성결절은 수술 및 적극적인 치료가 필요하므로, 갑상선결절의 악성 여부를 감별하는 것은 중요하다. 임상적으로 결절의 발생 연령, 크기의 변화, 방사선 조사 과거력, 가족력등의 병력 청취 및 결절의 경도, 고정 유무 및 주위 임파선 침범 유무등의 이학적 검사가 도움이 되기도 한다. 이외에 결절의 기능 유무를 판단하기 위해서는 갑상선 스캔과 갑상선기능검사를 시행한다.

갑상선결절의 진단에 초음파검사가 이용된 것은 30년 정도 되었으며,⁷⁻¹⁰⁾ 결절의 크기, 내부 성상 및 주위 조직과의 관계를 알 수 있으므로 결절의 진단에 있어서 촉진이나 스캔보다 낫다.¹¹⁻¹³⁾ 이러한 장점에도 불구하고 초음파검사는 결절의 악성 여부를 감별하는데는 유용하지 않아, 세침흡인세포 검사를 시행하여 수술 전 양성결절과 악성결절을 감별하는데 이용하고 있다.

최근 초음파 기기의 발달로 더 양호한 영상을 획득할 수 있을 뿐 아니라, 초음파검사가 빈번히 이용됨에 따라 초음파검사 소견을 이용하여 악성여부를 판단할 수 있는 여러 변수들에 대한 연구들이 보고되고 있다. Murakami 등¹⁴⁾은 불규칙한 변연부와 저에코성 음영 및 석회화를 가진 경우 양성종양 보다 유두선암을 시사한다고 하였으며, 또 다른 연구에서는 halo나, 낭성 퇴행(cystic degeneration)이 없을 경우 악성을 나타낸다고 하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾

이에 저자는 갑상선절제술을 시행 받은 환자의 초음파 영상을 통하여, 초음파검사에서 갑상선암을 시사하는 여러 변수들을 분석해보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법

1. 대상

2000년 1월부터 2002년 4월까지 고신의료원 이비인후

과에서 갑상선절제술을 받은 환자중 술 전 초음파검사 및 고해상능 초음파 유도하 세침흡인세포검사를 시행한 153예를 대상으로 연구를 시행하였다. 대상환자는 남자 27예, 여자 126예였고, 평균연령은 45 ± 13.8 세 였다. 대상환자의 병리소견은 악성종양이 89예(유두선암 74예, 여포선암 2예, 수질암 2예, 역형성암 1예, Hürthle 세포암 1예)였고, 양성종양은 64예(결절성 증식증 16예, 선양종 29예, 여포선종 16예, 하시모토 갑상선염 1예)였다(Table 1).

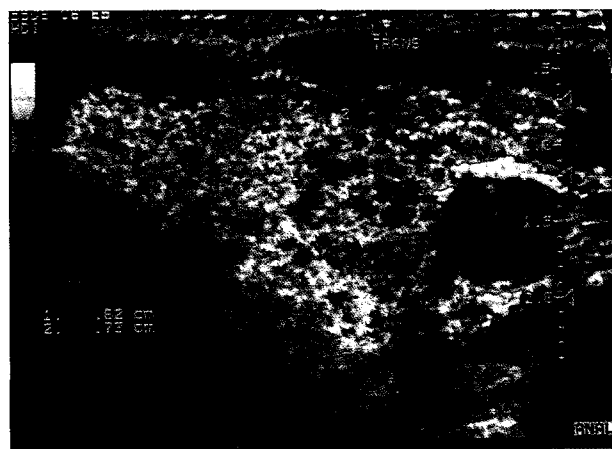
Table 1. Age distribution and pathologic findings

Age	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	>60	Total
Adenomatous goiter	2	1	5	5	0	3	16
Nodular hyperplasia	0	5	4	12	6	2	29
Follicular adenoma	0	2	2	5	6	1	16
Hashimoto's thyroiditis	0	0	0	2	0	0	2
Papillary carcinoma	1	11	22	16	16	18	74
Follicular carcinoma	0	1	1	0	0	0	2
Medullary carcinoma	0	0	0	1	0	1	2
Hürthle cell carcinoma	0	0	0	0	1	0	1
Anaplastic carcinoma	0	0	0	0	0	1	1
Total	3	20	34	41	29	27	153

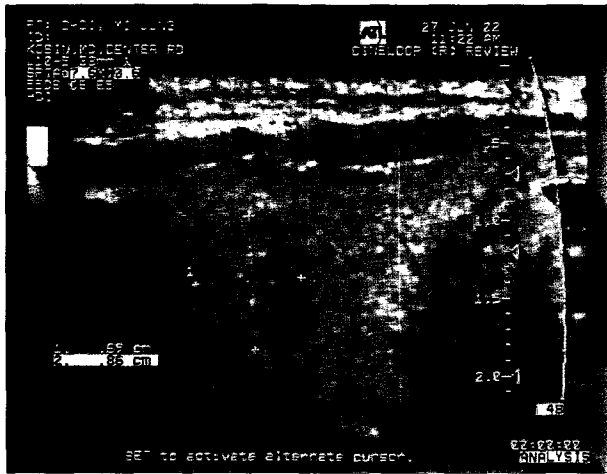
2. 방법

초음파 검사

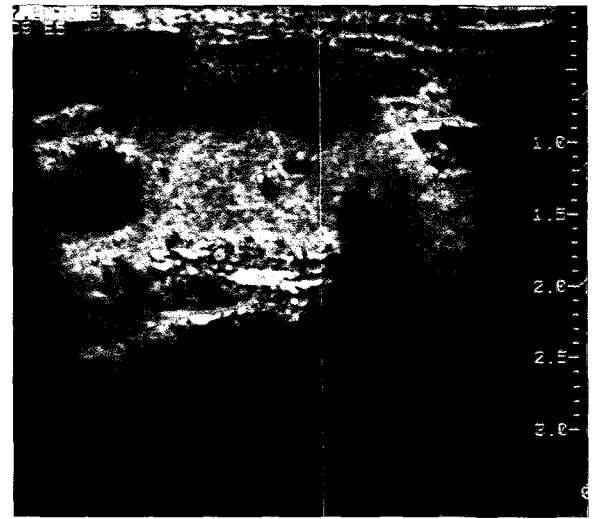
환자를 눕힌 자세에서 어깨 밑에 베개를 넣어 전경부를 신전시킨후, 고해상능 초음파(ATL Ultramark 9, 10MHz linear transducer)를 사용하여 결절의 수, 크기, 내부 에코상 및 석회화 유무를 관찰하였다.



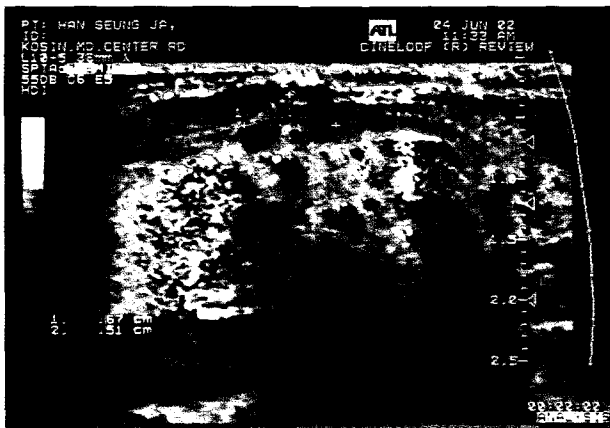
(a)



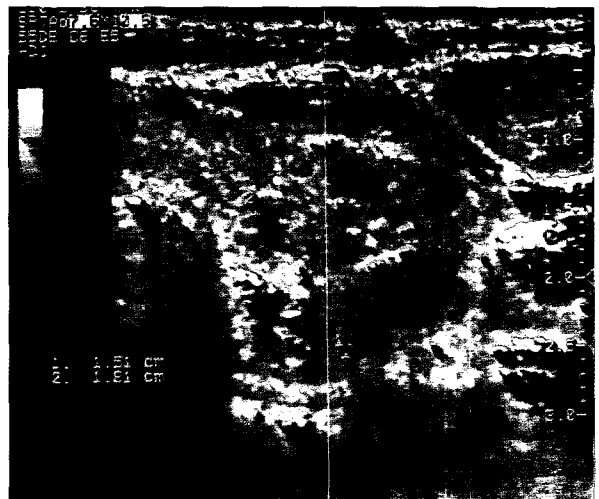
(b)



(a)



(c)



(b)

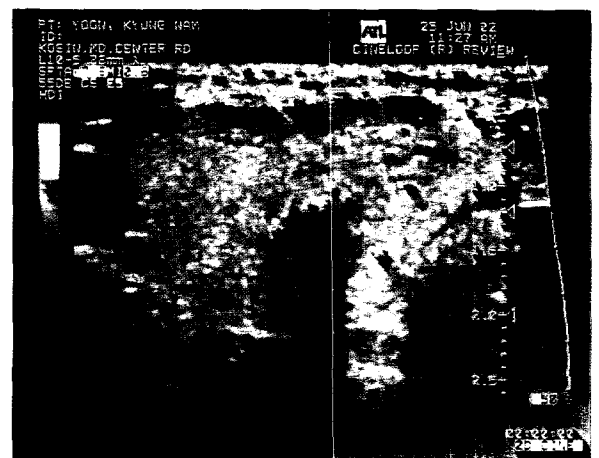
Figure 1. The nodule has irregular margin (a), more tall than wide (b), and fat line obliteration (c)

초음파검사상 악성을 시사하는 변수들

초음파검사상에서 악성을 나타내는 변수는 석회화, 불규칙한 변연부(Fig. 1a), 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우(Fig. 1b) 및 지방선이 소실한 경우(Fig. 1c)로 정의하였으며, 이 중 한가지 변수라도 양성인 경우 악성으로 판정하였다.

석회화 양상(calcification pattern)에 따른 분류

석회화는 그 모양에 따라 단일 석회화군(Fig. 2a), 점상 석회화군(Fig. 2b) 및 무정형 석회화군(Fig. 2c)으로 분류하였으며, 악성을 시사하는 egg-shell 모양의 석회화는 제외시켰다.



(c)

Figure 2. Sonogram shows a nodule with single microcalcification (a), punctuated microcalcification (b), and

amorphous calcification (c).

초음파 유도하 세침흡인세포 검사

환자를 눕힌 자세에서 어깨 밑에 베개를 넣어 전경부를 신전시킨후, 고해상능 초음파를 이용하여, 10cc 주사기에 22 gauge 침을 부착시켜 병소부위 정중양에 주사침을 고정시킨후 음압을 주어 흡인하여 흡출물을 유리 슬라이드에 도말하여 99% 알콜에 고정시킨 다음 Papanicolaou 염색을 시행하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

갑상선 세침흡인세포 검사 소견의 병리학적 분류

갑상선 흡인세포소견의 분류는 Hamburger등¹⁸⁾의 분류를 참고하여 퇴행성 변화(involution), 과잉증식(hyperplasia), 갑상선염, 여포성 신생물, 갑상선암으로 분류하였다.

3. 통계처리

자료의 분석은 SPSS(version 10.0)를 이용하여, 자료의 특성에 따라 χ^2 -test 및 다중회귀 (multiple logistic regression) 분석으로 분석하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

초음파검사 변수들의 악, 양성결절에서의 빈도

Table 2. Ultrasonographic findings of thyroid nodules.

Sonographic parameters	Malignant(%) (N=89)	Benign(%) (N=64)	Total (N=153)	pValue
Calcification	53(59.6%)	6(9.3%)	59	0.00
Irregular margin	44(49.4%)	7(10.9%)	51	0.00
More tall than wide	30(33.7%)	5(7.8%)	35	0.00
Fat line obliteration	8(7.8%)	1(1.6%)	9	0.052

초음파검사서 악성을 나타내는 변수 중 석회화는 악성종양 89예 중 53예(59.6%)로 양성종양 64예 중 6예(9.3%) 보다 높았다. 석회화를 보인 59예 중 악성종양은 53예(89.8%)로 양성종양은 6예(10.2%) 보다 의미 있게 높았다($p=0.00$). 불규칙한 변연부는 악성종양이 44예(49.4%)로 양성종양 7예(10.9%) 보다 높았다($p=0.00$).

결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우는 악성종양과 양성종양에서 각각 30예(33.7%), 5예(7.89%)로 악성종양에서 보다 높았으나($p=0.00$), 지방선을 소실한 경우는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.052$)(Table 2).

단일 결절과 다발성 결절

단일 결절 118례중 66예(55.9%)에서 다발성 결절 35예중 23예(65.7%)에서 악성종양으로 진단되어 양군간에 악성결절의 빈도는 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Multiplicity of thyroid nodules

Nodule	Single nodule	Multiple nodule	Total
Benign	52(44.1%)	12(34.3%)	64
Malignant	66(55.9%)	23(65.7%)	89
Total	118(100%)	35(100%)	153

p value: 0.303

결절의 크기

결절의 크기를 1.5cm 이하군과 1.5cm 초과군으로 나누었을 때 1.5cm 이하군 55예 중 38예(69.1%)에서 악성을 보였으며, 1.5cm 초과군 98예 중 51예(52.1%)에서 악성을 보여, 크기가 작은 종양에서도 악성의 빈도가 높음을 알 수 있었다 ($p=0.04$)(Table 4).

Table 4. Size of thyroid nodules

	≤ 1.5 cm	> 1.5 cm	total
Benign	17(30.9%)	47(47.9%)	64
Malignant	38(69.1%)	51(52.1%)	89
Total	59(100%)	98(100%)	153

p value: 0.040

석회화 양상(calcification pattern)과 악성결절

Table 5. Calcification patterns of thyroid nodules

pattern	Malignant	Benign	total
Single	6	3	9
Punctated	22	1	23
Amorphous	25	2	27
Total	53	6	59

p value: 0.041

갑상선 악성결절에 동반된 석회화 53예 중 단일 석회

화균은 6예(11.3%), 점상 석회화균은 22예(41.5%), 비정형 석회화균은 25예(47.2%)로 점상 석회화균과 비정형 석회화균에서 유의하게 높았다($p=0.041$). 또한 점상 석회화균 23예 중 22예(95.6%), 비정형 석회화균 27예 중 25예(92.6%)에서 악성소견을 보였다(Table 5).

초음파검사와 병리조직 소견과의 비교

초음파검사에서 악성을 나타내는 변수 중 한가지 이상 있을 경우 악성으로 판정하였을 때, 초음파 변수와 병리조직 소견과의 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률은 각각 76.4%, 87.5%, 89.5%, 72.7%였으며, 정확도는 81.0%였다(Table 6).

Table 6. Comparison of sonographic parameters and pathologic findings

Sonographic diagnosis	Pathologic Findings		Total
	Malignant	Benign	
Malignant	68	8	76
Benign	21	56	77
Total	89	64	153

Sensitivity: 76.4%, Specificity: 87.5%

Positive predictivity: 89.5%, Negative predictivity: 72.7%

Accuracy: 81.0%

초음파검사의 각각의 변수들과 병리조직 소견과의 비교

초음파검사에서 악성을 시사하는 각각의 변수들과 병리조직 소견과의 민감도, 특이도 및 정확도를 살펴보면 민감도는 석회화(55.1%), 불규칙한 변연부(49.4%), 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우(33.7%), 지방선을 소실한 경우(8.9%)로 석회화가 가장 민감도가 높았다. 특이도는 지방선을 소실한 경우(98.4%), 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우(92.2%), 석회화(90.6%), 불규칙한 변연부(89.0%)였으며 각각의 변수들의 특이도가 높게 나타났다. 정확도는 석회화(69.9%), 불규칙한 변연부(66.0%), 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우(58.0%), 지방선을 소실한 경우(46.49%) 순으로 석회화가 가장 높았다(Table 7).

다중회귀 분석 결과 석회화와 불규칙한 변연부가 유의한 것으로 나타났다($p<0.05$)(Table 8). 여러 초음파변수들을 조합하여 비교한 결과 민감도는 석회화와 불규칙한 변연부를 보인 것이 34.4%로 가장 높았고, 특이도

100%를 보였다(Table 9).

Table 7. Diagnostic index for individual sonographic parameters.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PP (%)	NP (%)	accuracy (%)
Calcification	55.1	90.6	89.1	59.2	69.9
Irregular margin	49.4	89.0	86.3	50.9	66.0
More tall than wide	33.7	92.2	85.7	50.0	58.0
Fat line obliteration	8.9	98.4	88.9	43.8	46.4

PP : positive predictivity

NP: negative predictivity

Table 8. Multiple logistic regression analysis of ultrasonographic parameters

	Estimate	SE	P-value	OR	95% CI
Calcification	2.227	0.512	0.000	9.268	3.398-25.273
Irregular margin	1.288	0.550	0.019	3.626	1.233-10.662
More tall than wide	0.594	0.636	0.350	1.811	0.521- 6.301
Fat line obliteration	0.401	1.346	0.766	1.494	0.107-20.882

SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval

Table 9. Diagnostic index for simultaneous combinations of sonographic parameters.

	Sensitivity(%)	Specificity(%)	PP(%)	NP(%)
CC and IM	34.4	100	100	51.6
CC and MW	5.6	100	100	42.6
CC and FO	23.3	98.4	95.5	47.3
CC and FO and IM	16.7	100	100	45.7
CC and MW and IM	7.8	100	100	43.2

CC: Calcification; IM: Irregular margin; MW: More tall than wide; FO: Fat line obliteration; PP : positive predictivity; NP: negative predictivity

세침흡인세포 검사 소견과 수술후 병리조직 소견과의 비교

Table 10. Comparison of FNA and pathologic findings

FNA	Pathologic Findings		Total
	Malignant	Benign	
Malignant	73	0	73
Benign	12	52	64
Total	85	52	137

FNA: Fine needle aspiration; Sensitivity: 85.9, Specificity: 100%, False positive: 0%

False negative: 14.1%, Accuracy: 91.2%

대상 환자 중 여포성 신생물(follicular neoplasm)로 진

단된 16예를 제외한 137예 중 85예의 악성결절에 대한 초음파 유도하 세침흡인세포검사의 예민도는 85.9%, 특이도는 100%였으며, 진단의 정확도는 91.2%였다(Table 10).

초음파 변수의 여포성 신생물의 악성 감별

초음파 유도하 세침흡인세포검사에서 여포성 신생물로 진단되어 수술을 시행하였던 16예에 대한 초음파 변수들의 민감도, 특이도 및 정확도는 모두 75%였다(Table 11).

Table 11. Comparison of ultrasonographic with pathologic findings in follicular neoplasm

Sonographic parameters	Pathologic Findings		Total
	Malignant	Benign	
Malignant	3	3	6
Benign	1	9	10
Total	4	12	16

고찰

초음파검사 소견상 갑상선암과 연관된 것은 halo가 없거나, 저에코성 음영과 미세석회화, 불규칙한 변연부, 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우, 피막을 침범한 경우 등이 알려져 있다.¹⁹⁻²²⁾ 그러나 초음파검사에서 갑상선결절의 많은 예에서 저에코성 음영을 보이고 이들 대부분이 악성보다는 양성소견을 보여, 최근에는 경부의 피대근(strap muscle)의 에코와 유사한 음영을 보이는 현저한 저에코성 음영을 악성을 시사하는 변수로 사용하기도 한다.²²⁾

석회화는 갑상선 종양의에도 유방암, 신세포암, 및 craniopharyngioma 등의 종양에서 종종 발견되며,²³⁻²⁴⁾ 갑상선에서는 양성종양 뿐 아니라, 유두선암, 수질암 및 역형성암 등에서도 흔히 발견된다.²⁵⁾ 또한 그레이브스병, 선종양종(adenomatous goiter), 낭종성 갑상선질환에 동반된 석회화는 비록 원인 질환이 양성질환이라도 석회화가 없는 결절보다 더 악성을 의심하여야 한다고 한다.²⁶⁾ 본 연구에서 석회화는 악성종양 89예 중 53예(59.6%)에서 양성을 보였으며, 석회화를 보인 59예 중

악성종양은 53예(89.8%)로 악성 종양에서 석회화의 빈도가 높음을 알 수 있다. 초음파검사에서 악성을 시사하는 각각의 변수들과 병리조직 소견과의 민감도도 석회화(55.1%), 불규칙한 변연부(49.4%), 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우(33.7%), 지방선을 소실한 경우(8.9%)로 석회화가 가장 높았다. 다중회귀 분석결과에서도 석회화와 불규칙한 변연부가 유의한 것으로 나타났다($p<0.05$).

갑상선암을 시사하는 석회화 양상(pattern)에 관한 연구는 드물 뿐 아니라, 몇몇 연구에서 제시한 특이한 석회화 양상은 실제 임상에서 흔하지 않아 이용되지 않고 있다.²⁷⁾ 반면 임상에서 흔히 발견되는 거칠고 단단한(coarse and dense) 석회화 양상은 양성종양 및 악성종양 모두에 나타나므로 암을 예측하는데는 유용하지 않아, 갑상선결절에 석회화가 동반되면 세침흡인세포 검사의 결과에 관계없이 수술을 해야한다고 주장하기도 한다.²⁸⁾ 석회화 양상 중 현재 악성소견으로 제시되고 있는 것은 점상 석회화(fine-stippled, punctated)와 미세석회화 등이 있다. 본 연구에서 갑상선 악성결절에 동반된 석회화 53예 중 단일 석회화군은 6예(11.3%), 점상 석회화군은 22예(41.5%), 무정형 석회화군은 25예(47.2%)로 점상 석회화군과 무정형 석회화군에서 악성결절의 빈도가 유의하게 높았으며, 점상 석회화군 23예 중 22예(95.6%), 무정형 석회화군 27예 중 25예(92.6%)에서 악성소견을 보여 점상 석회화 뿐만아니라 무정형 석회화군도 악성을 예측하는 소견으로 유용할 것으로 생각된다.

다발성 결절에서의 악성종양의 빈도는 Butch등²⁹⁾은 1-6%, Brown 등³⁰⁾은 2-4%정도로 낮은 빈도를 보여 다발성 여부가 악성과 양성의 감별점으로 알려져왔으나, 최근의 연구에서는 다발성결절에서도 악성 종양의 빈도가 높다고 보고되고 있다.³¹⁾ 본 연구에서도 단일 결절 118례 중 66예(55.9%)에서 다발성 결절 35예 중 23예(65.7%)에서 악성종양으로 진단되어 양군간에 악성결절의 빈도는 차이가 없었다.

결절의 크기를 1.5cm 이하군과 1.5cm 초과군으로 나누었을 때 1.5cm 이하군 55예 중 38예(69.1%)에서 악성을 보였으며, 이는 크기가 작은 종양에서도 악성의 빈도가 높음을 보여주었다.

초음파변수들을 이용한 갑상선암의 진단에 관한

Koike 등³²⁾의 연구에서 민감도, 특이도 및 양성 예측율을 각각 76.0%, 92.2%, 80.6%를 보고하고 있다. 비촉지결절을 대상으로 한 Kim 등²²⁾의 연구에서는 각각 93.8%, 66.0%, 56.1%로 높은 민감도를 보였다. 석회화, 불규칙한 변연부, 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우 및 지방선을 소실한 경우의 네가지 변수 중 한가지 이상 있을 경우 악성으로 판정한 본 연구에서 민감도, 특이도 및 양성 예측율은 각각 76.4%, 87.5%, 89.5%로 Koike 등³²⁾의 연구와 유사한 결과를 보였다. 한가지 이상의 변수들을 조합하여 비교한 결과 Peccin 등³³⁾의 연구보다 민감도는 낮았으나 특이도는 높았다.

현재 임상에서 갑상선 초음파 검사시 발견된 결절 중 크기가 작거나, 심부에 위치하여 접근이 어려운 결절에 대해서는 초음파 유도하 세침흡인세포 검사를 시행하고 있는 추세이다. Sutton 등³⁴⁾은 갑상선암으로 전절제술을 시행한 환자들에서 수술후 경과 관찰 중 재발유무를 진단하는데 고해상도 초음파 유도하 세침흡인세포 검사가 유용하다고 한다. 본 연구에서 여포성 신생물(follicular neoplasm)로 진단된 16예를 제외한 85예의 악성결절에 대한 초음파 유도하 세침흡인세포검사의 예민도는 85.9%, 특이도는 100%였으며, 진단의 정확도는 91.2%였다.

세침흡인세포 검사에서는 악, 양성을 감별할 수 없는 여포성 신생물에 대한 초음파 변수의 민감도, 특이도 및 정확도는 모두 75%였다. 이러한 소견은 임상에서 세침흡인세포검사 상 여포성 신생물로 진단될 경우 초음파 변수가 양성일 경우 수술을 더 강력히 권유할 수 있는 근거를 제시해 준다.

결론적으로 석회화, 불규칙한 변연부, 결절의 세로길이가 가로길이 보다 큰 경우 등의 초음파 변수들은 갑상선암을 예측하는 인자로서 높은 민감도, 특이도 및 정확도를 보였으며, 세침흡인세포 검사와 병행할 경우 임상에서 유용한 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Vander JB, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 69:537-540, 1968

2. Brennan MD, Bergstrath DJ, van Heerden JA, McConahey WF: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 66:11-22, 1991
3. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Strauss FH: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71(2):414-424, 1990
4. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H: Occult papillary carcinoma of the thyroid: a study of 408 autopsy cases. *Cancer* 65:1173-1179, 1990
5. Molitch ME, Beck JR, Derisman M, Gottlieb J, Pauker G: The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 2:185-199, 1984
6. Gharib H, Goellner JR: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 118:282-289, 1993
7. Fujimoto Y: Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 5:177-180, 1967
8. Blum M, Weiss B, Hernberg J: Evaluation of thyroid nodules by A-mode echography. *Radiology* 101:651-656, 1971
9. Blum M: Clinical applications of thyroid echography. *N Engl J Med* 287:1164-1169, 1972
10. Rosen IB, Walfish PG, Miskin M: The use of B mode ultrasonography in changing indications for thyroid operations. *Surg Gynecol Obstet* 139:193-197, 1974
11. Ikekubo K: Evaluation of radionuclide imaging and echography in the diagnosis of thyroid nodules. *Clin Nucl Med* 11:145-149, 1986
12. Brander A: Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 20:37-42, 1992
13. Tan GH, Gharib H, Reading CC: Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 155:2418-2423, 1995
14. Murakami T, Taniguchi Y, Noguchi S, Nakanishi K, Matsuura B, Kitai K, Ohta Y: Ultrasonographic diagnosis of solitary thyroid nodule. *Jpn J Med Ultrasonics* 14:126-133, 1987
15. Murakami T: Ultrasonographic diagnosis of nodular goiter. *Jpn J Med Ultrasonics* 15:264-272, 1988
16. Watters DAK: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 164:654-657, 1992
17. Brkljacic B: Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 22:71-76, 1994
18. Hamburger, JL, Miller, JM, Kini, SR: Clinical pathological evaluation of thyroid nodules. Handbook and Atlas. Private Publication, 1st Ed. pp10-19, Southfield 1979
19. Tomimori E.K., Camargo R.Y., Bisi H., Medeiros Neto G: Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie* 81:447-452, 1999
20. Rago T., Vitti P., Chiovato L., Mazzeo S., De Liperi A., Miccoli P., Viacava P., Bogazzi F., Martino E., Pinchera A: Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules.

- Eur J. Endocrinol. 138:41-46, 1998
21. Watters D.A.K., Ahuja A.T., Evans R.M., Chick W., King W: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. Am. J. Surg. 164:654-657, 1992
22. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS: New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. Am J Roentgenol 178(3):687-91, 2002
23. Eldevik OP, Blaivas M, Gabrielsen TO: Craniopharyngioma. radiologic and histologic findings and recurrence. Am J Neuroradiol 17:1427, 1996
24. Lee YY, Van Tassel P: Intracranial oligodendrogliomas. imaging findings in 35 untreated cases. Am J Roentgenol 152:361, 1989
25. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J: CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. Am J Roentgenol 154:1079, 1990
26. Takashima S, Fukuda H, Nomura N: Thyroid nodules. re-evaluation with ultrasound. J Clin Ultrasound 23:179, 1995
27. Komolafe F: Radiological patterns and significance of thyroid calcification. Clin Radiol 32:571-575, 1981
28. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL: Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. Head and Neck. 24(7): 651-655, 2002
29. Butch RJ, Simeone JF, Muller PR: Thyroid and parathyroid ultrasonography. RSNA 23(1):57-71, 1985
30. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G et al: The thyroid gland with low uptake lesion evaluation by ultrasound. Radiology 155:187-191, 1985
31. Yamashita H, Noguchi S, Futata T, Mizukoshi T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, Murakami T, Inomata K, Yamashita H: Thyroid cancer associated with adenomatous goiter. An analysis of the incidence and clinical factors. Surg Today 27:495-499, 1997
32. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H: Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules; prediction of malignancy. Arch Surg 136(3):334-337, 2001
33. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA: Ultrasonography : is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? J Endocrinol Invest 25(1):39-43, 2002
34. Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID: US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. Radiology 168:769-772, 1988