

Ruolo dell'eco-color-doppler nella diagnosi dei carcinomi tiroidei



Ann. Ital. Chir., LXXII, 3, 2001

V. SUMMARIA, P. MIRK,
A.M. COSTANTINI, G. MARESCA,
G. ARDITO*, R. BELLANTONE**,
P. MARANO

Istituto di Radiologia

*Istituto di Semeiotica Chirurgica

**Istituto di Clinica Chirurgica, Divisione di
Endocrinochirurgia

Università Cattolica del Sacro Cuore

Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Introduzione

I noduli tiroidei sono la patologia più diffusa della tiroide (8,12,13,15), ma le indagini epidemiologiche dimostrano che il riscontro, relativamente frequente contrasta con la bassa incidenza di malignità, pari al 5% circa (2). L'identificazione dei caratteri di malignità di un nodulo tiroideo costituisce un rilevante impegno diagnostico, mirato ad impostare adeguatamente la terapia chirurgica, evitando così gli inutili interventi esplorativi, eseguiti in passato in maniera indiscriminata, per ottenere la diagnosi istologica definitiva.

Gli elementi anamnestici, semeiologici e clinici (età, sesso, consistenza e modalità di accrescimento del nodulo, insensibilità alla terapia farmacologica soppressiva, presenza di adenopatie satelliti) devono essere valutati in maniera opportuna, anche se nessuno ha specificità assoluta.

In passato si attribuiva grande valore all'unicità del nodulo, come elemento sospetto di malignità, ma l'affinarsi delle tecniche di diagnostica per immagini, soprattutto dell'ecografia, ha documentato che i noduli solitari sono rari e che il 25%-70% dei noduli considerati tali alla palpazione o alla scintigrafia sono in realtà multipli (3,18).

Le apparecchiature attuali ad alta definizione fanno dell'ecografia la metodica più accurata nell'identificazione di lesioni focali e alcuni aspetti di semeiotica ecografica, orientano verso la malignità (14,18,20).

Il color-Doppler agevola l'identificazione dei noduli tiroidei, in particolare di quelli isocogeni che, in virtù della

Riassunto

Lo scopo di questo studio è quello di determinare l'efficacia e l'accuratezza del color-Doppler nell'individuare la malignità dei noduli tiroidei.

Settantotto pazienti (52 femmine e 26 maschi), con 78 noduli tiroidei (29 noduli singoli e 49 in gozzi multi-nodulari), sono stati esaminati al color-Doppler, prima dell'intervento chirurgico, valutando l'ipoecogenicità del nodulo, la presenza di microcalcificazioni, l'assenza dell'alone ipoecogeno periferico (Halo sign) e il pattern vascolare, che è stato classificato nel seguente modo: assenza di flusso (tipo I), flusso con distribuzione prevalentemente perinodulare (tipo 2), flusso con distribuzione intranodulare con o senza consensuale flusso perinodulare (tipo III), quest'ultimo considerato caratteristico per i noduli maligni. L'istologia ha diagnosticato 22 noduli maligni (CA) e 56 noduli benigni (NB).

I segni ecografici più predittivi per malignità, come il rilievo di "microcalcificazioni", è stato ritrovato in 13/22 CA and in 4/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 93%, sensibilità 59%); l'"ipoecogenicità" si è ritrovata in 16/22 CA e in 8/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 86%, sensibilità 73%) e l'assenza dell'"halo sign" in 18/22 CA e in 16/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 71%, sensibilità 82%).

Al color-Doppler il pattern tipo III è stato trovato in 17/22 CA e in 24/56 NB ($P < 0.15$, specificità 57%, sensibilità 77%); il pattern tipo IIIa (flusso intranodulare senza flusso perinodulare) si è ritenuto il segno più valido predittivo di malignità ($P < 0.0001$, specificità 100%, sensibilità 36%). La combinazione del pattern tipo III con l'"ipoecogenicità" è stato ritrovato in 13/22 CA e in 2/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 93%, sensibilità 59%), con l'"assenza dell'"halo sign" in 15/22 CA e in 3/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 94.6%, sensibilità 68%), con "microcalcificazioni" in 10/22 CA e in 0/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 100%, sensibilità 45%). La combinazione della presenza di "microcalcificazioni" con l'assenza dell'"halo sign" ed il pattern tipo III è il segno più predittivo di malignità ed è stato ritrovato in 11/22 CA e 2/56 NB ($P < 0.0001$, specificità 96%, sensibilità 50%).

In conclusione possiamo affermare che i nostri risultati dimostrano che il color-Doppler si affianca ed ha un suo ruolo nello studio mediante ecografia dei noduli tiroidei e può fornire informazioni utili nel predire la malignità del nodulo, specialmente se associato ai segni ecografici. Parole chiave: Thyroid, eco-color-doppler, ultrasonografia.

Abstract

DIAGNOSTIC ROLE OF ENDO-COLOR-DOPPLER FOR THYROID CARCINOMA

The aim of this study is to assess the efficacy and accuracy of color flow-Doppler sonography (CFDS) in predicting the malignancy of thyroid nodules. Seventy eight consecutive patients (52 females and 26 males), with 78 thyroid nodules (29 single nodules and 49 in a nodular goiter) have been examined by CFDS, before surgery, evaluating the hypoechogenicity of the nodule, the presence of microcalcifications and the halo sign absent and the vascular pattern, which has been classified as follows: absence of blood flow (type I), perinodular blood flow (type II), intranodular, with or without perinodular blood flow (type III), which is considered the most typical pattern of malignancy. On histology 22 nodules as carcinoma (CA) and 56 as benign nodules (BN). have been diagnosed.

The most predictive for malignancy, sonographic pattern, "microcalcifications", has been found in 13/22 CA and in 4/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 93%, sensitivity 59%); "hypoechogenicity" in 16/22 CA and in 8/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 86%, sensitivity 73%), "absent halo sign" in 18/22 CA and in 16/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 71%, sensitivity 82%) have been found. On CFD type III pattern has been detected in 17/22 CA and in 24/56 BN ($P < 0.15$, specificity 57%, sensitivity 77%); type IIIa pattern (intranodular without perinodular blood flow) has been the most predictive for malignancy ($P < 0.0001$, specificity 100%, sensitivity 36%). The combination of type III pattern with "hypoechogenicity" in 13/22 CA and in 2/56 BN ($p < 0.0001$, specificity 93%, sensitivity 59%) has been found, with "absent halo sign" in 15/22 CA and in 3/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 94.6%, sensitivity 68%), has been found, with "microcalcification" in 10/22 CA and in 0/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 100%, sensitivity 45%) has been found. The combination of "microcalcifications" and absent halo sign" with type III pattern has been the most specific for malignancy, being detected in 11/22 CA and 2/56 BN ($P < 0.0001$, specificity 96%, sensitivity 50%).

In conclusion our results suggest that CFDS has an useful role in the assessment of thyroid nodules and it may provide information highly predictive for malignancy, above all when multiple, sonographic and vascular patterns are contemporaneously present in a thyroid nodule.

Key words: Thyroid, color-doppler flow, ultrasonography.

o in combinazione, le caratteristiche morfologiche, strutturali e vascolari considerate più tipiche.

Materiale e metodo

Lo studio comprende 78 pazienti, in condizioni cliniche di eutiroidismo, 52 femmine di età compresa tra 28 e 77 anni (media 46.7 ± 12.5) e 26 maschi, di età compresa tra 14 e 64 anni (media 39.9 ± 12.2), con altrettanti noduli (49 dominanti in gozzo nodulare, 29 singoli), non funzionalmente autonomi, consecutivamente esaminati con ECD prima dell'intervento chirurgico e confrontati con i risultati istologici definitivi.

L'ECD è stato eseguito con ecografo Toshiba SSA 380 (Power Vision), dotato di trasduttore lineare elettronico da 7,5-10 MHz (PLK 703 AT), con adeguata regolazione di alcuni parametri quali la potenza di emissione al massimo livello, il guadagno del colore (16-20 db), la PRF (8-12 KHz) i filtri di parete (67-101 Hz).

I seguenti segni ecografici sono stati considerati, singolarmente o in combinazione, indicativi di neoplasia:

- struttura solida, ipoecogena;
- assenza dell'alone ipoecogeno periferico;
- presenza di microcalcificazioni all'interno della lesione.

Con il color-Doppler sono state valutate la presenza e la distribuzione della vascolarizzazione nodulare, differenziandole in tre tipi:

- assenza di vascolarizzazione apprezzabile (tipo I), considerata indicativa di benignità;
- vascolarizzazione perilesionale, senza o con scarsa vascolarizzazione intralesionale (tipo II), considerata indicativa di benignità (Fig. 1);
- vascolarizzazione intralesionale, più o meno intensa, con o senza vascolarizzazione perilesionale (tipo III), considerata indicativa di malignità, ma presente anche in lesioni benigne, soprattutto negli adenomi (Fig. 2,3,4).

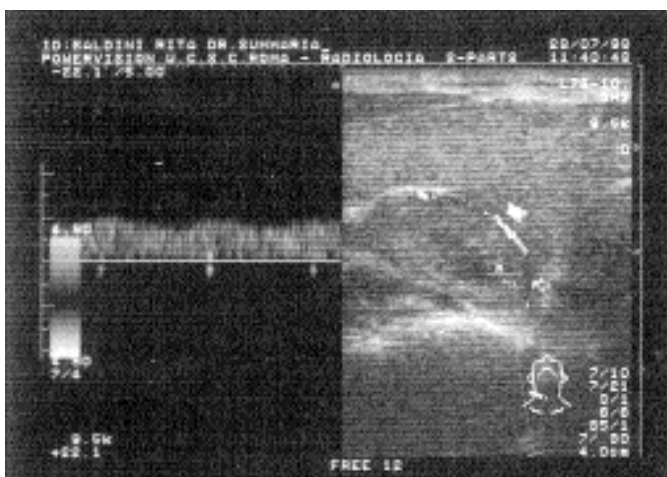


Fig. 1: Color-Doppler di un nodulo solido del lobo tiroideo destro, isoeccogeno con alone ipoecogeno e vascolarizzazione perilesionale (nodulo iperplastico).

visualizzazione della vascolarizzazione perilesionale possono essere meglio delimitati (11); è ancora controverso il ruolo della metodica, attraverso il rilievo della vascolarizzazione intralesionale, nella caratterizzazione della patologia focale. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare e confermare l'efficacia dell'eco-color-Doppler nel predire la malignità dei noduli tiroidei, identificando, singolarmente

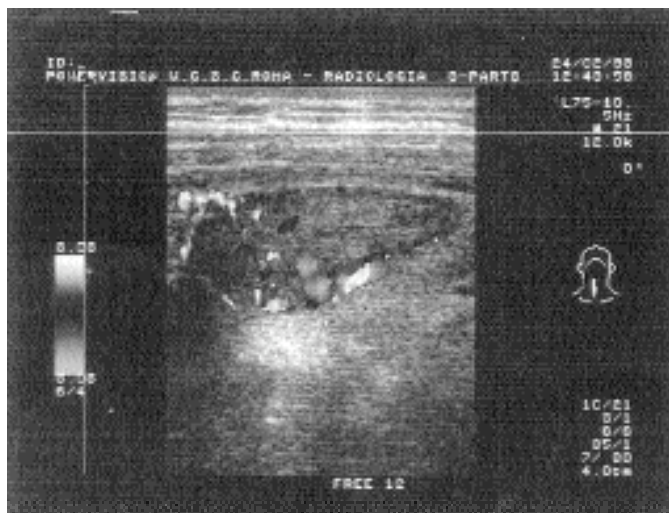


Fig. A

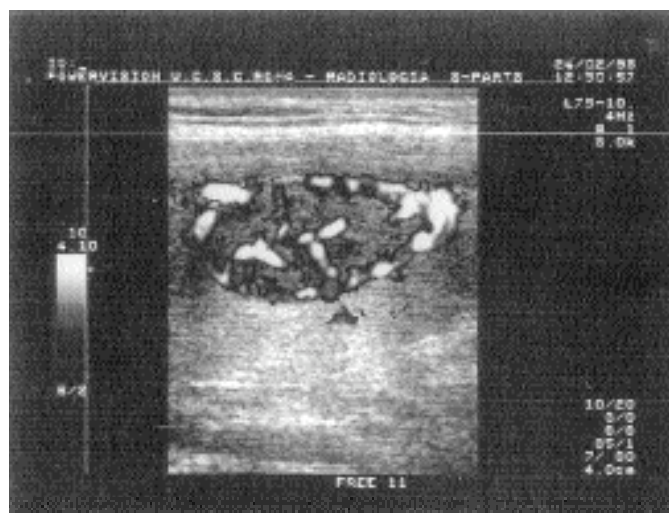


Fig. B

Fig. 2: Color-Doppler: A) e power-Doppler; B) di un nodulo tiroideo del lobo destro, ipoecogeno con alone ipoecogeno e ricca vascolarizzazione peri e intralesionale (adenoma follicolare).

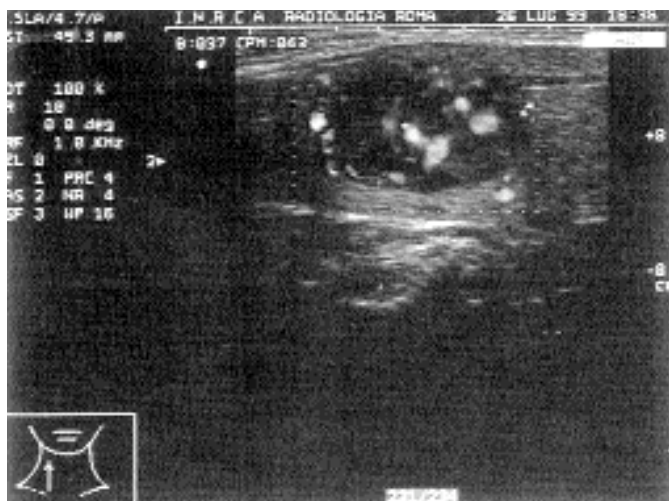


Fig. A



Fig. B

Fig. 3: Color-Doppler: A) e power-Doppler; B) di un nodulo solido, ipoecogeno del lobo destro, privo di alone periferico e con ricca vascolarizzazione prevalentemente intralesionale (carcinoma follicolare).

Risultati

I 78 noduli sono stati istologicamente suddivisi in 22 carcinomi (12 noduli singoli e 10 in gozzo nodulare; 13 papilliferi, 7 follicolari, 2 midollari) e 56 lesioni benigne (39 in gozzo nodulare, 17 noduli singoli; 33 noduli di iperplasia, 6 noduli di iperplasia adenomatosa, 14 adenomi follicolari, 3 adenomi trabecolari).

Come si evince dalla Tabella I il singolo segno ecografico più specifico (93%) e con PPV più elevato (76%) di malignità, ma meno sensibile (59%) è stato la presenza di microcalcificazioni all'interno del nodulo ($P < 0.0001$); il più sensibile (82%), ma meno specifico (71%) l'assenza dell'alone periferico ($P < 0.0001$); l'ipoecogenicità del nodulo ha dimostrato buona sensibilità e speci-

ficità (73% e 86%), ma PPV (66,6%) inferiore alla presenza delle microcalcificazioni ($P < 0.0001$).

Al color-Doppler nessuno dei 78 noduli era privo di vascolarizzazione (tipo I); vascolarizzazione prevalentemente perilesionale (tipo II) è stata riscontrata in 32/56 lesioni benigne e 5/22 carcinomi, risultato statisticamente non significativo in termini di predittività della malignità della lesione (PPV 13,5 %, specificità 43% e sensibilità 23%); anche il parametro vascolarizzazione intralesionale, con o senza perilesionale (tipo III), che è stato visualizzato in 17/22 neoplasie (sensibilità 77%) e 24/56 lesioni benigne non ha dimostrato significatività statistica rilevante nel predire la malignità (specificità 57%, PPV 41%); la specificità è aumentata notevolmente (100%) quando è stata considerata indicativa di malignità la



Fig. 4: Color- Doppler: A) e power Doppler: B) di un piccolo nodulo tiroideo del lobo sinistro, ipoecogeno rispetto al parenchima circostante, a margini poco definiti, contorni sfumati, privo di alone ipoecogeno, con microcalcificazioni interne, scarsamente vascolarizzato, ma con segnali di flusso esclusivamente intralesionali (carcinoma papillifero).

vascolarizzazione esclusivamente intralesionale (tipo IIIa), presente, tuttavia solo in 8/22 carcinomi (sensibilità 36%), ma in nessuna lesione benigna (PPV 100%, $P < 0,0001$).

La combinazione di un singolo parametro ecografico con la vascolarizzazione rilevabile al color-Doppler (Tab. II) ha prodotto significativo incremento di predittività ($P < 0,0001$) solo quando è stata considerata la vascolarizzazione di tipo III, in combinazione soprattutto con le *microcalcificazioni* (specificità 100%, sensibilità 45%), ma anche con *assenza dell'alone ipoecogeno* (specificità 94,6%,

sensibilità 68%) e con *ipoecogenicità* (specificità 93%, sensibilità 59%).

La combinazione di due parametri ecografici (Tab. III) ha prodotto risultati significativi ($P < 0,0001$) in termini di specificità (sempre superiore al 90%); la combinazione "*assenza dell'alone ipoecogeno/microcalcificazioni*" è stata la più sensibile (63,6%) e specifica (96%), anche quando è stata associata al parametro flussimetrico "*vascolarizzazione di tipo III*".

La combinazione dei tre parametri ecografici (Tab. IV) si è dimostrata, naturalmente molto specifica (100%), ma poco sensibile (36%), perché presente in 8/22 carcinomi, tutti con vascolarizzazione di tipo III.

Discussione e conclusioni

Alcuni segni ecografici, quali l'ipoecogenicità di un nodulo solido, l'assenza dell'alone periferico, la presenza di microcalcificazioni, sono indicativi di malignità.

L'ecogenicità del nodulo si valuta confrontandola con quella del parenchima circostante: l'isoeccogenicità o l'ipereccogenicità, tipiche di una normale struttura macrofollicolare, sono associate con una probabilità molto bassa di malignità (7,9,18).

L'ipoecogenicità è, invece, l'aspetto più frequente delle neoplasie tiroidee (14,18,20); nella nostra casistica 16/22 carcinomi erano ipoecogeni, con valori di sensibilità, specificità e accuratezza pari rispettivamente a, 73%, 86%, 82%. I noduli benigni tendono ad avere contorni e margini regolari, definiti, delimitati da un alone ipoecogeno, sottile e continuo, che corrisponde alla rete vascolare periferica al nodulo, facilmente evidenziabile con il color-Doppler.

Tab. I - SINGOLI ASPETTI ECD NEI NODULI TIROIDEI

Caratteristiche ECD	Maligni	Benigni	Se	Sp	PPV	NPV	Acc.	Signif.
Ipoecogenicità	16/22	8/56	73%	86%	66,6%	89%	82%	$P < 0,0001$
Assenza di alone	18/22	16/56	82%	71%	53%	91%	74%	$P < 0,0001$
Microcalcificazioni	13/22	4/56	59%	93%	76%	85%	83%	$P < 0,0001$
Flusso Tipo I	0/22	0/56						
Flusso Tipo II	5/22	32/56	23%	43%	13,50%	58,50%	37%	Non sign.
Flusso Tipo III	17/22	24/56	77%	57%	41%	86%	63%	$P < 0,15$
Flusso Tipo IIIa	8/22	0/56	36%	100%	100%	80%	82%	$P < 0,0001$

Tab. II - COMBINAZIONE DI UN PARAMETRO MORFO-STRUTTURALE CON GLI ASPETTI FLUSSIMETRICI

Caratteristiche ECD	Maligni	Benigni	Se	Sp	PPV	NPV	Acc.	Signif.
Ipoecogenicità + Tipo II	3/22	2/56	13,6%	96%	60%	74,6%	75,6%	$P < 0,01$
Ipoecogenicità + Tipo III	13/22	6/56	59%	93%	68%	85%	83%	$P < 0,0001$
Assenza di alone + Tipo II	3/22	13/56	13,6%	77%	19%	74,6%	75,6%	Non sign.
Assenza di alone + Tipo III	15/22	3/56	68%	94,6%	83%	88%	87%	$P < 0,0001$
Microcalcificazioni + Tipo II	3/22	4/56	13,6%	93%	43%	74,6%	76%	$P < 0,2$
Microcalcificazioni + Tipo III	10/22	0/56	45%	100%	100%	82%	84,6%	$P < 0,0001$

Tab. III - COMBINAZIONE DI DUE PARAMETRI MORFO-STRUTTURALI SENZA E CON GLI ASPETTI FLUSSIMETRICI

<i>Caratteristiche ECD</i>	<i>Maligni</i>	<i>Benigni</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Acc.</i>	<i>Signif.</i>
Ipoecogenicità +No Alone	14/22	6/56	63,6%	91%	70%	73,5%	82%	P<0.0001
Ipoecogenicità + No Alone +Tipo II	3/22	3/56	13,6%	94,6%	50%	73,6%	72%	P<0.0001
Ipoecogenicità + No Alone + Tipo III	11/22	3/56	50%	94,6%	78,5%	83,0%	82%	P<0.0001
Ipoecogenicità + Microcalcificazioni	10/22	2/56	45%	96%	83%	82%	82%	P<0.0001
Ipoecogenicità + Microcalcificazioni + Tipo II	1/22	0/56	4,5%	100%	100%	73%	73%	Non signif.
Ipoecogenicità + Microcalcificazioni + Tipo III	9/22	2/56	41%	96%	82%	80%	81%	P<0.0001
No Alone + Microcalcificazioni	14/22	2/56	63,6%	96%	87,5%	87%	87%	P<0.0001
No Alone + Microcalcificazioni +Tipo II	3/22	0/56	13,6%	100%	100%	74,6%	75,6%	P<0.01
No Alone + Microcalcificazioni +Tipo III	11/22	2/56	50%	96%	84,6%	83%	83%	P<0.0001

Tab. IV - COMBINAZIONE DEI TRE PARAMETRI MORFO-STRUTTURALI SENZA E CON GLI ASPETTI FLUSSIMETRICI

<i>Caratteristiche ECD</i>	<i>Maligni</i>	<i>Benigni</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Acc.</i>	<i>Signif.</i>
Ipoecogenicità +No Alone +Microcalcificazioni	8/22	0/56	36,0%	100%	100%	80,0%	82%	P<0.0001
Ipoecogenicità + No Alone + Microcalcificazioni +Tipo II	0/22	0/56						
Ipoecogenicità + No Alone +Microcalcificazioni + Tipo III	8/22	0/56	36%	100%	100%	80,0%	82%	P<0.0001

L'assenza dell'alone ipoecogeno, secondo alcuni autori, il segno ecografico più sensibile (66,6 %) e specifico (77%) di malignità (14), è stato riscontrato in 18/22 carcinomi (sensibilità 82%, specificità 71%, accuratezza 74%). Il riscontro di calcificazioni capsulari, sottili e regolarmente curvilinee ("a guscio d'uovo") o intranodulari, ma grossolane ("a zolla") è indicativo di benignità della lesione. Al contrario la presenza nel nodulo di microcalcificazioni è un reperto ecografico molto specifico (76-93%) di malignità, ma poco sensibile (36-54%), con accuratezza diagnostica e valore predittivo positivo di malignità compresi, rispettivamente tra 66-76% e 56-70% (12, 17). Il parametro "microcalcificazioni" è stato valutato anche in combinazione con gli altri: alcuni autori (12) hanno dimostrato che l'associazione con "assenza di alone ipoecogeno" è quella più specifica (93%), anche se poco sensibile (27%); da altre casistiche (17) è emerso, invece che la combinazione con "nodulo solido e ipoecogeno" ha i valori più elevati di accuratezza (77%), specificità (96%) e predittività positiva (75%), ma bassa sensibilità (30%).

Dall'insieme di questi segni ecografici altri autori (7) hanno dimostrato che è possibile presumere la malignità di un nodulo con buona attendibilità (valore predittivo positivo 75% circa; valore predittivo negativo 97%).

La semeiotica color-Doppler si basa sulla valutazione qualitativa della vascolarizzazione lesionale.

Alcuni autori attribuiscono grande importanza alla tipizzazione con color-Doppler, riportando valori di sensibilità e specificità pari, rispettivamente a 96-100% e 88-93%, nella diagnosi differenziale benignità/malignità (16, 18).

Altri autori, invece, considerano la metodica non del tut-

to affidabile (4, 8, 12, 15), in quanto segnali di flusso intralesionali, rilevabili al color-Doppler, sarebbero presenti nel 76% dei carcinomi, nel 71% degli adenomi follicolari e nel 70% dei noduli iperplastici (soprattutto se di cospicue dimensioni). Anche i valori delle velocità di flusso e degli indici di resistenza (PI/RI) relativi ai vasi peri- e intralesionali si sovrappongono nell'ambito delle diverse patologie, limitando l'effettiva utilità dell'analisi quantitativa e semiquantitativa (9).

Bibliografia

- 1) Anguissola R., Bozzini A., Campani R., Bottinelli O., Genovese E., Guglielmoni B., et al.: *Ruolo della Color coded duplex sonography nello studio della patologia tiroidea*. La radiologia Medica 81:831-837, 1991.
- 2) Belfiore a., La Rosa G.L., Padova G., Sava L., Ippolito O., Vigneti R.: *Prevalence of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patient from an iodine deficient area*. Cancer, 60:3096-3111, 1987.
- 3) Brander A., Viikinkoski P., Nickels E., et al.: *Thyroid gland: ultrasound screening in a random adult population*. Radiology, 181:683-687, 1991.
- 4) Centanni M., Andreoli M., Sciacchitano S., Frati L.: *Accuracy of preoperative fine needle aspiration cytology versus intraoperative frozen section histology in the diagnosis of thyroid carcinoma*. Forum trend in Experimental and Clinical Medicine, 2:504-517, 1992.
- 5) Erdem S., Bashekin C., Kizikkamaya E., et al.: *Clinical application of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography*. Clin Nucl Med, 22:76-79, 1997.

- 6) Fobbe F., Finke R., Reichstein E., Schleusener H., Wolf K.J.: *Appearance of thyroid disease using colour-coded duplex sonography*. European Journal of Radiology, 9:29-31, 1989.
- 7) Gharib H.: *Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages and limitations and effect*. Mayo Clinic Proceedings, 69:44-49, 1994.
- 8) Hung W.R., August G.P., Randolph J.G., et al.: *Solitary thyroid nodules in children and adolescents*. J Pediatr Surg, 17:225-229, 1982.
- 9) Kerr L.: *High-resolution thyroid ultrasound: the value of Color Doppler*. Ultrasound Quarterly, 12:21-43, 1994.
- 10) Klemen B., Wieler H., Kaiser K.P.: *Value of color-coded Doppler sonography in the differential diagnosis of nodular thyroid gland changes*. Nuklearmedizin, 36 (7):245-249.
- 11) Lagalla R., Caruso G., Romano M., Midiri M., Novara V., Zappasodi F.: *Eco-color Doppler nella patologia tiroidea*. LA Radiologia Medica, 85:109-113, 1993.
- 12) Mazzaferri E.L.: *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med, 328:553-559, 1993.
- 13) Mazzaferri E.L., De Los Santos E.T., Rofagha-Keyhani S.: *Solitary thyroid nodule: diagnosis and management*. Med Clin North Am, 72:1177-1211, 1988.
- 14) 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*. European Journal of Endocrinology, 138:41-46, 1998.
- 15) Scott M.D., Crawford J.D.: *Solitary thyroid nodules in childhood: is the incidence of thyroid carcinoma declining?* Pediatrics, 58:521-525, 1976.
- 16) Shimamoto K., Endo T., Ishigaki T., et al.: *Thyroid nodules: evaluation with Color Doppler ultrasonography*. J Ultrasound Med, 12:673-678, 1993.
- 17) Simeone J.F., Daniels G.H., Mueller P.R., Maloof F., Van Sonnenberg E., Hall D.A., et al.: *High resolution real-time sonography of the thyroid*. Radiology, 145:431-435, 1982.
- 18) Solbiati L., Volterrani L., Rizzato G., et al.: *The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound*. Radiology, 155:187-191, 1985.
- 19) Stern W.D., Laniado M., Vogl W., et al.: *The color-coded duplex sonography and contrast-enhanced magnetic resonance tomography of scintigraphically cold thyroid nodules*.
- 20) Takashima S., Fukuda H., Nomura N., Kishimoto H., Kim T., Kobayashi T.: *Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound*. Journal of Clinical Ultrasound, 23:179-184, 1995.
- 21) Urso M., Angelillis L., Ambrosio G.B.: *La vascolarizzazione del nodo tiroideo singolo come indice di neoplasia maligna: uno studio con eco-color-Doppler*. Ann Ital Med Int, 11:175-179, 1996.

Autore corrispondente:

Dott. V. SUMMARIO
 Università Cattolica del Sacro Cuore
 Istituto di Radiologia
 Policlinico "A. Gemelli", Roma
 Largo Vito, 1
 00168 - ROMA