

Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi: Sitohistolojik Korelasyon

Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology in Thyroid Nodules: Cytohistologic Correlation

Çetin İmamoğlu¹, Fatma Gül İmamoğlu¹, Hayrettin Dizen², Asuman Argon³, Zehra Hilal Adıbelli¹,
Betül Peker Cengiz⁴, Cihan Düzgöl¹, Mehmet Çalan⁵, Erdem Arslan¹,
Mustafa Adatepe¹, Tülü Kebat³

¹ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

² Yunus Emre Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Eskişehir

³ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

⁴ Yunus Emre Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Eskişehir

⁵ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İzmir

Özet

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde US eşliğinde tiroid nodüllerine uygulanan İİAS yeterlilik ve sitolojik tanı dağılımını değerlendirmek, ayrıca hastanemizde ameliyat olmuş hastaların preoperatif sitoloji ve postoperatif doku tanıları arasındaki uyumu araştırmaktır. Çalışmamıza Ağustos 2013 ile Eylül 2015 tarihleri arasında, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, çeşitli kliniklerden girişimsel radyoloji ünitesine US kılavuzluğunda TİİAS için gönderilen, toplam 1114 İİAS yapılan 1089 hasta dahil edildi. Bütün İİAS işlemleri aynı girişimsel radyolog tarafından yapıldı. Sitoloji sonuçları 1) benign sitoloji (benign), 2) malignite yönünden şüpheli sitoloji (şüpheli), 3) malign sitoloji (malign), 4) tanısal olmayan sitoloji (yetersiz) olarak dört gruba ayrıldı. Ayrıca İİAS sonrası opere edilen 116 hastada, sitoloji ve histopatoloji sonuçları karşılaştırılarak, istatistiksel olarak, İİAS'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, doğruluğu (accuracy), yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranı hesaplandı. Toplam 1114 İİAS'nin 963'ü (% 86.5) benign, 79'u (% 7.1) şüpheli, 26'sı (% 2.3) malign ve 46'sı (% 4.1) yetersiz grupta yer aldı. İİAS'de duyarlılık, %82.7 (43/52); özgüllük, %87.5 (56/64); yanlış pozitif oranı, %12.5 (8/64); yanlış negatif oranı, %17.3 (9/52); pozitif prediktif değeri, %84.3 (43/51); negatif prediktif değeri, %86.1 (56/65); ve doğruluğu %85.4 (99/116) olarak bulundu. İnce iğne aspirasyon sitolojisi, tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde kendisine verilen önemi hak eden değerli bir yöntemdir. Ancak yanlış negatif ve yanlış pozitif vakaların olduğu göz önünde bulundurularak nodüle yaklaşımda en uygun karara hastanın klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte bir bütün olarak değerlendirilerek varılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnce iğne aspirasyon, sitoloji, tiroid nodülü, ultrasonografi eşliği

Başvuru Tarihi / Received: 16.11.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 30.11.2015

Giriş

Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı araştırma yapılan popülasyona göre değişir. Nodül prevelansı iyot yetersizliği olmayan bölgelerde %4-7, olan bölgelerde ise yaklaşık %25 olarak bildirilmektedir (1,2). Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (3). Tiroid nodüllerinin malignite riski %5-10 civarında

Adres / Correspondence : Çetin İmamoğlu
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir
e-posta / e-mail : cetinimamoglu@gmail.com

Abstract

The aim of this study is to evaluate the sufficiency of the Ultrasound guided fine needle aspiration of the thyroid nodules and the distribution of the cytologic diagnosis in our hospital. We also investigate for the consistency of the preoperative cytology and postoperative tissue diagnosis of the patients who underwent surgery in our hospital. We included 1089 patients in our study, 1114 FNA are performed. Cytology results are classified as 1) benign 2) suspicious 3) malignant 4) inadequate. Additionally, in 116 patients who underwent surgery after FNA, cytology and histopathology results are compared. Cytology results of these 1114 FNAs were received and 963 (86.5%) of them are found to be benign, as well as 79 (7.1%) of them were suspicious, 26 (2.3%) of them were malignant and 46 (4.1%) of them were inadequate. We calculated the sensitivity 82.7% (43/52), specificity 87.5% (56/64), false positives 12.5% (8/64), false negatives 17.3% (9/52), positive predictive value 84.3% (43/51), negative predictive value 86.1% (56/65), and accuracy 85.4% (99/116) in FNA results respectively. US-guided FNA cytology, is a valuable method in thyroid nodule diagnosis and follow-up and it deserves the given importance, but before making the appropriate decisions in patient management, false negative and false positive cases should be considered and patients clinical vignette, radiologic findings and laboratory test results should be evaluated as a whole before the conclusion.

Keywords: Cytology, fine needle aspiration, thyroid nodules, ultrasound guided

olup büyük kısmı benigndir (4-6). Gereksiz tiroidektomileri azaltmak için nodülün benign ve malign ayrımını yapmak çok önemlidir. Fizik muayene, tiroid sintigrafisi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG), PET BT ve ultrasonografi (US), nodüle benign ve malign ayrımında her zaman yeterli olamamaktadır. Histolojik tanı altın standart olsa da, tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde basit, ucuz, güvenli ve nodülden direkt bilgi veren tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi (TİİAS)'nin yapılması rutin olarak önerilmektedir (5,6). Bununla birlikte İİAS, yetersiz aspirasyon, foliküler lezyonların kesin tanısının verilememesi, yanlış

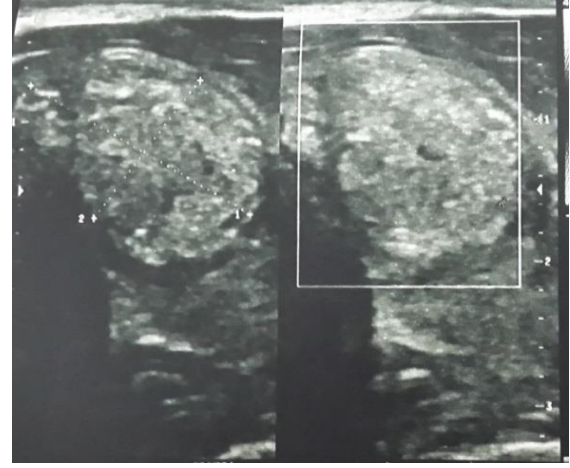
negatif ve pozitif tanı gibi konularda dezavantajlara sahiptir (1,7,8).

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde US eşliğinde tiroid nodüllerine uygulanan İİAS yeterlilik ve sitolojik tanı dağılımını değerlendirmek, ayrıca hastanemizde ameliyat olmuş hastaların preoperatif sitoloji ve postoperatif doku tanıları arasındaki uyumu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza Ağustos 2013 ile Eylül 2015 tarihleri arasında, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, çeşitli kliniklerden girişimsel radyoloji ünitesine US kılavuzluğunda TİİAS için gönderilen, toplam 1114 hastadan İİAS yapılan 1089 hasta dahil edildi. Sonografik olarak şüphelenilen iki nodülü bulunan 25 hastada iki nodüle, diğer hastalarda ise bir nodüle İİAS yapıldı. İİAS öncesi tüm hastalara işlem anlatıldı ve yazılı onamları alındı. Hasta sedyeye sırt üstü rahat bir şekilde yatırıldı ve boyun hafif hiperekstansiyona getirildi. Tüm hastalara 7 Mhz lineer prob (Sonoscape, Shenzhen, China) ile tiroid ve boyun US yapılarak boyut, kistik-solid içerik, ekojenite, sınır, en-boy oranı, mikrokalsifikasyon, servikal lenfadenopati gibi kriterlere göre İİAS yapılacak nodül belirlendi (Resim 1). Boyun bölgesi alkolü cilt antiseptiği ile temizlendi. US probu dezenfektan ile temizlendikten sonra tek kullanımlık şeffaf eldiven giydirildi. Tüm İİAS işlemlerinde hastanede her zaman bulunabildiği için 21G (0.80x38mm, 5 ml) enjektör tercih edildi. İşlem öncesi enjektörün pistonu 0.5 ml'den daha az olmak üzere yukarı çekildi. Serbest el tekniği ile probun kısa kenarından biyopsi iğnesinin ucu sürekli izlenerek nodüle girildi. Bir mililitreyi geçmeyecek şekilde hafif vakum yaparak iğne nodül içerisinde enjektörün uç kısmında bir miktar kan görülünceye kadar birkaç saniye ileri-geri hareket ettirildikten sonra işlem sonlandırıldı. Elde edilen materyal pıhtılaşmaya izin vermeden lama püskürtüldü ve diğer lam üzerine kapatılarak bastırmadan hafifçe kaydırılarak yayma yapıldı. Lamardan biri havada kurumaya ayrıldı diğeri ise alkol ile dolu kap içine yerleştirildi. Her nodülden dördü havada kurutulmuş, dördü alkol tespiti yapılmış olmak üzere toplamda sekiz adet lam hazırlanarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Girişim yapılan bölge, steril spanç ile yeterli süre kompresyon yapılarak kanama kontrolü sağlandıktan sonra flaster ile kapatıldı. Bütün İİAS işlemleri aynı girişimsel radyolog tarafından yapıldı. Patoloji laboratuvarına havada kurutulmuş ulaştırılan preparatlar may grünewald giemza ile, alkolde fikse edilen preparatlar ise papanicolaou (PAP) boyası ile standart prosedürde boyandı. Her bir olgu için preparatlarda iyi korunmuş en az on tiroitin izlendiği, altı grubun olması yeterli kabul edildi. Sitoloji sonuçları 1) benign sitoloji (benign), 2)

malignite yönünden şüpheli sitoloji (şüpheli), 3) malign sitoloji (malign), 4) tanısal olmayan sitoloji (yetersiz) olarak dört gruba ayrıldı. Ayrıca İİAS sonrası opere edilen 116 hastada, sitoloji ve histopatoloji sonuçları karşılaştırılarak, istatistiksel olarak, İİAS'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, doğruluğu (accuracy), yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranı hesaplandı.



Resim 1. US'de uzun boyutu 28 mm ölçülen, mikrokalsifikasyon ve küçük kistik alanları bulunan heterojen ekoda solid nodül izlenmektedir. Sitolojisi malign gelen nodülün histopatolojisi papiller karsinom olarak raporlandı.

Bulgular

Hastaların 889 (% 81.6) tanesi kadın, 200 (% 18.4) tanesi erkekti. Kadın hastaların yaşları 13-92 arasında olup yaş ortalamaları 52 ve erkek hastaların yaşları 22-92 arasında olup yaş ortalamaları 55 olarak hesaplandı. Ameliyat edilen hastaların 100 (% 86.2) tanesi kadın, 11 (% 13.8) tanesi erkekti. Bu hastaların yaşları 22-85 arasında olup genel yaş ortalamaları 47.5 olarak tespit edildi.

Toplam 1114 İİAS'nin 963'ü (%86.5) benign, 79'u (% 7.1) şüpheli, 26'sı (% 2.3) malign ve 46'sı (% 4.1) yetersiz grupta yer aldı.

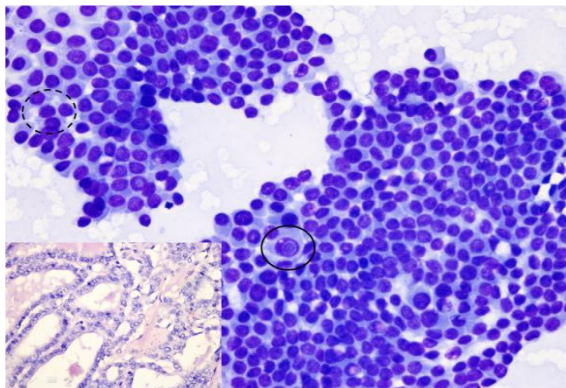
Tiroidektomi uygulanan 116 hastanın histopatolojik tanısı ve dört sitolojik tanı grubu ile ilişkisi, sırasıyla tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. Buna göre sitolojisi benign olarak gruplandırılan 65 hastadan biri papiller karsinom, sekizi papiller mikrokarsinom olmak üzere toplam 9 (%13.8) hastada malignite saptanmıştır (Resim 2 ve 3). Sitolojisi şüpheli olarak gruplandırılan 31 hastanın 23'ünde (%74.2) malignite saptanmış, 8'inde (%25.8) ise folliküler nodüler hastalık (nodüler guatr) saptanmıştır. Sitolojisi malign olan grubun tamamında, tiroidektomi materyalinde malignite bulunmuştur. Ameliyat materyalinde malignite saptanan hastaların 25'i (%48) papiller mikrokarsinom, 21'i (%40.5) papiller karsinom, 3'ü (%5.8) foliküller karsinom, 2'si (%3.8) medüller karsinom, 1'i (%1.9) anaplastik karsinom tanısı almıştır. Tiroidektomi uygulanan 116 hastanın %44.8'inde (52 hasta) malignite tespit edilmiştir.

Tablo 1. Sitolojik gruplar ve histopatolojik tanıların korelasyonu

Sitolojik Grup	İİAS Sayısı	Histopatolojik Tanı ve Sayısı	
Benign	963		65
		Papiller karsinom	1
		Papiller mikrokarsinom	8
		Foliküler nodüler hastalık	55
		Amiloid guatr	1
Şüpheli	79		31
		Papiller karsinom	8
		Papiller mikrokarsinom	13
		Foliküler karsinom	2
		Foliküler nodüler hastalık	8
Malign	26		20
		Papiller karsinom	12
		Papiller mikrokarsinom	4
		Foliküler karsinom	1
		Medüller karsinom	2
		Anaplastik karsinom	1
Yetersiz	46	-	
Toplam	1114		116

Tablo 2. Sitolojik ve histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

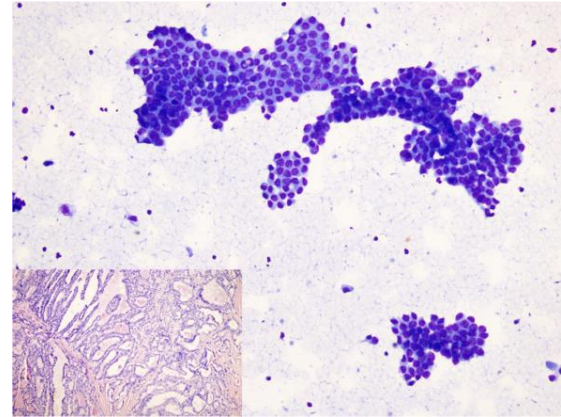
Sitolojik grup (İİAS)	Malign histopatoloji	Benign histopatoloji	Toplam	
Benign		9	56	65
Şüpheli		23	8	31
Malign		20	-	20
Toplam			56	1
			24	1
				6



Resim 2. Tiroidektomi materyalinde “Papiller karsinom” tanısı alan nodülün sitolojik görünümü. Papiller alanlar içeren büyük gruplar içeren hücrelerde nükleer irileşme, nükleer membran düzensizliği, intranükleer inklüzyonlar (düz halka) ve çentiklenmeler (kesikli halka) dikkati çekmekte (MGG, x400). Sol alt resim tiroidektomi materyalinde nodülün histolojik görünümü (H&E, x200).

Literatürdeki çalışmalarda, malignite yönünden şüpheli sitolojiye sahip hastalar da cerrahiye aday kabul edildiğinden, şüpheli ve malign grup birlikte

değerlendirilmektedir (9). Biz de çalışmamızın istatistik analizlerinde, bu iki grubu beraber değerlendirdik. Sonuçta istatistiksel olarak, duyarlılık %82.7 (43/52), özgüllük %87.5 (56/64), yanlış pozitif oranı %12.5 (8/64), yanlış negatif oranı %17.3 (9/52), pozitif prediktif değeri %84.3 (43/51), negatif prediktif değeri %86.1 (56/65) ve doğruluğu %85.4 (99/116) olarak bulundu.



Resim 3. Tiroidektomi materyalinde “Papiller mikrokarsinom” tanısı alan nodülün sitolojik görünümü. Papiller dizilime sahip tiroisit gruplarında hücrelerde kalabalıklaşma ve papiller karsinom nükleusları izlendi (MGG, x400). Sol alt resim tiroidektomi materyalinde nodülün histolojik görünümü (H&E, x200)

Tartışma

Tiroid nodülü sık rastlanan bir endokrin patoloji olup kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık görülür (1-3). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı yaklaşık 4.44 olup literatür ile uyumludur.

Tiroid nodülü tespit edildiğinde, artık esas problem, nodülde benign veya malign ayrımını yapmaktır. Çünkü tiroid nodülü yaygın bir durum olmakla birlikte, nodüllerin malignite riski %5-10

civarındadır ve tiroid kanseri tüm malign neoplazmların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1-3). Günümüzde tiroid nodüllerine yaklaşımda ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılan tiroid İİAS benign ve malign nodüllerin ayırımında ve operasyon gerekliliğinin tespitinde değerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (4-7).

İnce iğne aspirasyon sitolojisinin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde maliyetleri ve gereksiz ameliyatları azalttığı bildirilmektedir (1). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda İİAS'de verimliliği azaltan nedenlerin yetersiz örnekleme, sitopatoloğun deneyimsizliği ve foliküler lezyonların ayırımındaki güçlük olarak belirtilmiştir (10). Bilindiği gibi, foliküler adenom ile foliküler karsinom ayırımı yalnızca dokuda kapsül ve/veya damar invazyonu ile yapılabilir. Bu iki lezyonun sitolojik ayırımının olmaması yanı sıra, papiller karsinom folliküler varyantı ile de benzer sitolojik kriterlerinin olması, bu tür lezyonlarda İİAS ile tanı güçlüğü yaratmaktadır. Tiroid İİAS'sinin başarısı için, girişimi yapan ve materyali değerlendiren hekimlerin deneyimi son derece önemlidir. Literatürde bildirilen İİAS'de yetersiz materyal oranı %2.6-%24.9 arasında değişmektedir (9-11). Çalışmamızda bu oran literatür ile uyumlu olarak yaklaşık %4.1 olarak saptanmıştır. Bu sonucun, tiroid İİAS'sinin girişimsel radyolog tarafından standart olarak US rehberliğinde alınmasından ve değerlendirmeyi yapan sitopatoloğların deneyimli olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca nodüllerin %7.1'i malignite yönünden şüpheli, %2.3'ü malign ve %86.5'i benign olarak raporlanmış olup bu sonuçlar da literatür ile benzerdir (9-11).

Literatürde tiroid İİAS'nin duyarlılığının %65-99, özgüllüğünün ise %72-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (9,11,12). Çalışmamızda şüpheli İİAS sitolojilerini malign grupla birlikte değerlendirdiğimizde, duyarlılık %82.7, özgüllük %87.5 olup literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda malign sitoloji grubunda tanımlanan tüm hastalarda tiroidektomi materyalinde malignite saptanması dikkat çeken bir başarıdır. Bu çalışmada, şüpheli İİAS sitolojiye sahip hastaların %74.2 sinin ameliyat materyalinde malignite saptanması, sitolojisi şüpheli raporlanan hastaların da opere edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak bu durum gereksiz ameliyatları da beraberinde getireceği için, şüpheli sitoloji sayısını azaltacak radyolojik ve sitopatolojik çalışmalar yapılmasının ve operasyon öncesi hastaların klinikopatolojik konseylere değerlendirilmesinin gerekliliği açıktır.

Literatürde bildirilen yanlış negatiflik oranı %3.6- 45.8, yanlış pozitiflik oranı ise %0.5-26.3 arasında değişmektedir (9,11). Çalışmamızda yanlış negatiflik %17.3, yanlış pozitiflik %12.5 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumludur. Yanlış negatif tanı alan 9 hastadan 8 tanesinde papiller

mikrokarsinom saptanması, bu alanları içeren optimal örnekleme yapılamamış olmasından veya dominant nodüle eşlik eden diğer nodüllerden kaynaklanabilir. Bu hastalarda sitolojik benign tanısına rağmen operasyon kararının alınması, operasyon öncesi, dikkatli ve ayrıntılı klinik, radyolojik, patolojik değerlendirme ve işbirliğinin bir sonucu gibi görünmektedir.

Literatürde malignite oranı papiller karsinom için %80-90, foliküler karsinom için %5-15, medüller karsinom için %3-5, anaplastik karsinom için %1-3 ve diğer maligniteler için %1-2 olarak bildirilmektedir (1,2). Çalışmamızdaki malign 52 olgunun %88.5'u papiller karsinom, %5.8'i foliküler karsinom, %3.8'i medüller karsinom ve %1.9'u anaplastik karsinom olup dağılımları literatür ile uyumludur.

Tiroidektomi yapılan hastalarda malignite oranı literatürde %2.6-10.7 arasında bildirilmektedir, bizim sonucumuz ise % 44.8 olup literatüre göre belirgin derecede yüksektir (9). Bu olumlu durumun ameliyata karar vermede, diğer klinik ve laboratuvar bulgulara ek olarak İİAS'nin önemli bir kriter olarak kabul edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca bu veri ile İİAS'nin uygun vakaları seçmede ne kadar yararlı bir yöntem olduğunu ve gereksiz ameliyatları literatürde belirtildiği şekilde azalttığını görmekteyiz.

Çalışmamızda İİAS sitolojisi benign olan hastaların dokuzunda histopatolojik değerlendirmede malignite saptandı. Bu nedenle İİAS sonucu benign olsa bile, yanlış negatiflik olasılığı ve tiroid içerisinde İİAS yapılmamış yandaş nodüller olabileceğinden tiroid bezinin periyodik olarak görüntülenmesini tavsiye etmekteyiz (4,13). Tiroid nodülü incelenmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi US'dir (1,4,13). US ile tiroid büyüklüğü, nodül varlığı, mikrokalsifikasyon, kistik-solid içerik, çevre dokularla olan ilişki ve servikal lenfadenopati değerlendirilebilir. Takip aralığının en az 6 ay, en fazla 18 ay olması önerilmektedir (4,13). Takipte nodülde şekil değişikliği, boyut artışı ve yeni nodüllerin gelişmesi durumlarında İİAS'nin tekrarlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ince iğne aspirasyon sitolojisi, tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde kendisine verilen önemi hak eden değerli bir yöntemdir. Ancak yanlış negatif ve yanlış pozitif vakaların olduğu göz önünde bulundurularak nodüle yaklaşımda en uygun karara hastanın klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte bir bütün olarak değerlendirilerek varılmalıdır.

Kaynaklar

1. Sayek İ, Temel Cerrahi, Ankara, Güneş Kitabevi 3. baskı, 1571-631.
2. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N Engl J Med. 1985;313:428-36.
3. Hegeudus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004;351:1764-71.

4. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-102.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109-42.
6. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69:44-9.
7. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282-9.
8. Ridgway EC. Clinical review 30: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:231-5.
9. Tseng CE, Wei CK, Kuo CS et al. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: Evaluation of diagnostic accuracy. *Tzu Chi Medical Journal.* 2008;20:296-303.
10. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer.* 2000;90:335-41.
11. Nart D, Ertan Y, Argon A et al. Role of Fine Needle Aspiration Cytology and Intraoperative Diagnosis in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Turk Patoloji Derg.* 2010;26(1):48-54.
12. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-9.
13. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endoc Prac.* 2010;16(1):1-43.