

Tumor Folicular – Entidade Benigna ou Maligna? Casuística de 5 anos

Follicular neoplasm: benign or malignant entity? A 5-year experience

Sofia Teixeira¹, Cláudia Amaral², Anabela Giestas¹, Ana Maia Silva¹, Fátima Borges³

¹ Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., Porto

² Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., Porto

³ Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., Porto

Correspondência: Sofia Teixeira › Hospital de Santo António › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO › smmteixeira@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/05/2010, revisto em 14/06/2010 e aceite para publicação em 14/06/2010.

RESUMO

Introdução: O tumor folicular é uma área cinzenta no campo da citologia por biópsia aspirativa da tiróide dado que vários diagnósticos histológicos são possíveis: carcinoma folicular, carcinoma papilar variante folicular, adenoma folicular e hiperplasia nodular. O diagnóstico definitivo só é possível após tireoidectomia. A taxa de malignidade encontrada na literatura varia entre 20 a 30%.

Objectivos: Avaliar a correlação entre as citologias efectuadas no HSA com o resultado de tumor folicular e os resultados histológicos, estimando a taxa de malignidade. Pretendeu-se também identificar factores de risco pré-cirúrgicos que possam sugerir malignidade.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos processos clínicos de todos os indivíduos submetidos a citologia da tiróide na nossa instituição entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008 cujo resultado foi tumor folicular.

Resultados: Durante o período mencionado foram realizadas 229 citologias classificadas como tumor folicular em 223 indivíduos com idade média de 54.5 ± 14.8 anos. Foram operados 68.6% (57.5% tireoidectomia total e 41.8% hemitireoidectomia). A percentagem de malignidade encontrada foi de 11.7%, sendo 8 carcinomas papilares, 5 carcinomas foliculares, 1 carcinoma de células de Hürthle e 4 microcarcinomas. As histologias restantes foram compatíveis com adenoma folicular (48.7%), hiperplasia nodular (33.8%), adenoma de células de Hürthle (5.2%), e tireoidite de Hashimoto (0.6%). O único factor de risco para malignidade encontrado foi a presença de atipia na citologia que aumentou o risco de cancro em cerca de 3.5 vezes.

Conclusão: A taxa de malignidade apresentada é inferior à habitualmente descrita na literatura, o que pode reflectir critérios mais abrangentes na nossa instituição na classificação de uma citologia como tumor folicular e/ou ainda uma diminuição da incidência do carcinoma folicular. Apesar disso, a ressecção cirúrgica continua a ser a terapêutica de eleição na presença de uma citologia de tumor folicular, embora, doentes sem atipia na citologia possam ser candidatos, em situações específicas, a uma terapêutica conservadora com vigilância regular.

PALAVRAS-CHAVE

Tumor folicular; Citologia por biópsia aspirativa; Carcinoma folicular; Carcinoma papilar; Carcinoma de células de Hürthle.

ABSTRACT

Introduction: *Follicular neoplasm is a grey area in the field of fine-needle aspiration with various possible differential diagnosis, such as follicular carcinoma, follicular variant of papillary carcinoma, follicular adenoma and nodular hyperplasia. The definitive diagnosis is possible only with thyroid resection, being the rate of malignancy of about 20 to 30%.*

Objectives: *To evaluate relationship between cytologic results of follicular neoplasm and the definitive histologic result, estimating malignancy rate, and to establish risk factors for malignancy.*

Methods: *Retrospective study of the medical data of all patients diagnosed with follicular neoplasm at our institution between January 2004 and December 2008, by means of thyroid cytology.*

Results: *229 cytologies were classified as follicular neoplasm in 223 patients, during this five-year period. The mean age was 54.5 ± 14.8 years. 68.6% of the patients were submitted to surgery (total thyroidectomy in 57.5% and hemithyroidectomy in 41.8%). The rate of malignancy was 11.7%, with 8 papillary carcinoma, 5 follicular carcinoma, 1 Hürthle cell carcinoma, and 4 papillary microcarcinoma. The remain results included follicular adenoma (48.7%), nodular hyperplasia (33.8%), Hürthle cell adenoma (5.2%) and thyroiditis (0.6%). The only risk factor found for malignancy was cytologic atypia, which increased the risk of cancer in about 3.5 times.*

Conclusion: *The rate of malignancy in this study was bellow the reported in literature. This may result from more extended criteria in classifying a follicular neoplasm and/or a decreasing incidence of follicular carcinoma. Surgery is still first option for treatment of follicular neoplasm, although, in specific cases, patients without cytologic atypia may be considered for conservative approach, with regular follow-up instead of surgery.*

KEYWORDS

Follicular Neoplasm; Fine needle aspiration; Follicular carcinoma; Papillary carcinoma; Hürthle cell carcinoma.

INTRODUÇÃO

A patologia nodular da tiróide é extremamente frequente, sobretudo, desde a utilização regular da ecografia cervical, estando presente em cerca de 19 a 67% dos indivíduos estudados por esta técnica¹. Esta patologia tem um predomínio claro do sexo feminino e a prevalência aumenta com o envelhecimento¹⁻².

A principal preocupação na avaliação de um nódulo da tiróide é a exclusão de malignidade que surge em cerca de 5 a 15% dos nódulos³. O método de eleição para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas é a citologia por biópsia aspirativa (CBA). Contudo, este exame apresenta algumas limitações na distinção entre benignidade e malignidade, nomea-

damente, quando os resultados são classificados como tumores foliculares e tumores de células de Hürthle. Estes resultados constituem cerca de 15 a 30% do total das citologias nos EUA³.

Na nossa instituição, quando o resultado da citologia é tumor folicular, habitualmente, orientamos o doente para tiroidectomia, dado que apenas o exame histológico permite distinguir as lesões benignas dos cancros³. O diagnóstico diferencial do tumor folicular e tumor de células de Hürthle inclui: carcinoma folicular, carcinoma papilar variante folicular, adenoma folicular, hiperplasia nodular, adenoma de células de Hürthle ou carcinoma de células de Hürthle. O risco de malignidade desta entidade descrito varia entre 20 a 30% conforme as séries³⁻⁴.

A identificação de factores de risco pré-cirúrgicos para malignidade seria importante na minimização do número de tiroidectomias nestes indivíduos. Os estudos reportados são controversos nesta matéria, embora, alguns sugiram que nódulos no sexo masculino, em idades mais avançadas, solitários e de grandes dimensões têm maior probabilidade de corresponder a lesões malignas⁵⁻⁶. A presença de células com atipia na citologia e aspectos ecográficos do nódulo, tais como, estrutura sólida, presença de microcalcificações e padrão hipoecóico, também estão associados a malignidade⁷⁻⁸.

O trabalho apresentado tem como objectivos a descrição da correspondência entre o diagnóstico citológico e histologias nos casos que tenha havido lugar a tiroidectomia, estimando a percentagem de malignidade acarretada por esta entidade, e a identificação de factores de risco para malignidade na população estudada, que permita, de forma fundamentada, decidir quem deve ser submetido a cirurgia quando tem um diagnóstico citológico prévio de tumor folicular.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional e analítico, com inclusão de todos os doentes submetidos a CBA no Hospital de Santo António no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008 com resultado de tumor folicular (código M-81400 / T-96000).

Foram revistos os processos clínicos de todos os doentes para identificação do ano e tipo de citologia (guiada por ecografia vs guiada por palpação), presença e grau de atipia na citologia (ligeiro, moderado e elevado), tamanho do nódulo, doseamento de anticorpos antitiroideus (anticorpos anti-peroxidase e anti-tiroglobulina), história familiar de patologia da tiróide (incluindo patologia benigna e maligna em familiares

de 1º e 2º grau), história pessoal de irradiação da cabeça e pescoço, presença de microcalcificações na ecografia, e, sempre que tivesse havido lugar a procedimento cirúrgico, o tipo de cirurgia, a histologia definitiva e as complicações pós-cirúrgicas.

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS versão para Windows 16.0. A análise univariada foi realizada usando o teste t para amostras independentes para variáveis quantitativas e o teste de qui-quadrado ou teste de Fisher para variáveis qualitativas. O nível de significância assumido foi de 0.05.

RESULTADOS

Durante o período mencionado foram realizadas 229 citologias com diagnóstico de tumor folicular (n=214) ou tumor de células de Hürthle (n=15) em 223 indivíduos. A idade média dos indivíduos foi 54.5 ± 14.8 anos (21 a 93 anos), com um predomínio franco do sexo feminino (86.5% mulheres vs 13.5% homens).

As citologias ecoguiadas constituíram 83.4% dos casos (n=191). A presença de atipia na citologia foi encontrada em 11.4% dos exames (n=26) com a seguinte distribuição: atipia ligeira em 57.7% (n=15), atipia moderada em 30.8% (n=8) e atipia elevada em 11.5% dos casos (n=3). Duas citologias não foram classificadas relativamente à presença de atipia. O tamanho médio dos nódulos puncionados foi de 26.9 ± 11.9 mm (8 a 60mm) e, em 71.7% dos casos (n=160) havia referência ecográfica a múltiplos nódulos.

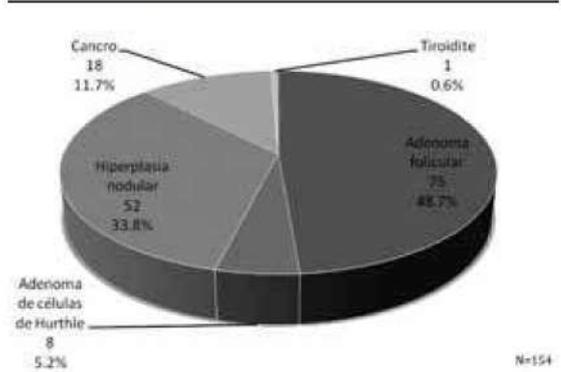
A positividade dos anticorpos antitiroideus foi encontrada em 10.8% dos casos (n=24) e história familiar de patologia da tiróide em 19.7% dos indivíduos (n=44). Apenas 3 doentes apresentavam história pessoal prévia de irradiação da cabeça e/ou pescoço.

68.6% dos indivíduos foram submetidos a cirurgia da tiróide (n=153), sendo que

57.5% deles foi sujeito a tiroidectomia total (n=88) e 41.8% a hemitiroidectomia (n=64). Num dos indivíduos sujeito a cirurgia não foi possível identificar claramente o tipo de operação que havia realizado. Em 4 dos indivíduos operados não foi possível obter o diagnóstico histológico porque a cirurgia ocorreu noutra instituição.

Os resultados histológicos podem ser observados na figura 1, onde ressalta a per-

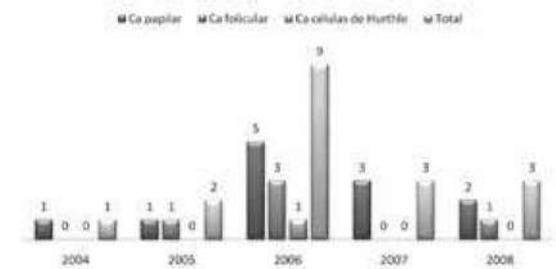
FIGURA 1: Resultados histológicos.



centagem de malignidade igual a 11.7% (n=18). Foram encontrados 8 carcinomas papilares variante folicular, 5 carcinomas foliculares com invasão mínima, 1 carcinoma de células de Hürthle e 4 microcarcinomas papilares. Não se identificaram metástases à distância antes da cirurgia em nenhum dos casos. Constatou-se ainda uma percentagem de cancros incidentais, definidos como cancros em localização diversa da do nódulo que havia sido submetido a citologia, de 5.7% correspondendo a 9

microcarcinomas papilares. A prevalência de malignidade e a sua distribuição nos diferentes anos a que se reporta este trabalho está patente na figura 2.

FIGURA 2: Distribuição dos cancros por ano.



Na tabela I figuram os factores de risco avaliados para malignidade. Constatou-se que a presença de atipia foi mais frequente e de forma significativa no grupo de indivíduos com cancro (p<0.05).

Após cálculo dos odds ratio, verificou-se que o sexo masculino (OR 1.30, IC 95% 0.33-5.02), a idade > 45 anos (OR 1.56, IC 95% 0.49-5.09), nódulo > 4cm (OR 0.54, IC 95% 0.18-1.69), nódulo solitário (OR 1.88, IC 95% 0.51-6.90), e presença de microcalcificações na ecografia (OR 4.20, IC 95% 0.88-20.08) não aumentavam o risco de malignidade, esta série. No entanto, a presença de atipia na citologia (OR 3.44, IC 95% 1.14-10.38) aumenta a probabilidade do resultado histológico final ser de malignidade em cerca de três vezes e meia.

A taxa de complicações nas tiroidecto-

TABELA I: Factores de risco para malignidade.

Características	Indivíduos sem cancro (n=131)	Indivíduos com cancro (n=18)	Nível de significância - p
Sexo masculino	19 (14.5%)	2 (11.1%)	NS **
Idade	51.2 ± 13.9 anos	54.1 ± 14.5 anos	NS *
CBA por palpação	29 (21.3%)	4 (22.2%)	NS **
Tamanho do nódulo	27.4 ± 11.6 mm	31.8 ± 12.0 mm	NS *
Nódulo solitário	35 (27.3%)	3 (16.7%)	NS **
Presença de atipia	17 (12.5%)	6 (33.3%)	0.02 **
Presença de microcalcificações	11 (2.8%)	3 (37.5%)	NS **
Anticorpos antitiroideos positivos	14 (21.5%)	1 (5.6%)	NS **
História familiar positiva	30 (26.5%)	3 (21.4%)	NS **

* Teste t de student para amostras independentes; ** Teste de Fisher.

mias totais foi de 17.0% (n=15) com predomínio da hipocalcemia transitória que constituiu 10.2% das complicações pós-cirúrgicas (n=9); a hipocalcemia definitiva ocorreu em 3.4% dos doentes (n=3), a paralisia unilateral da corda vocal em 2.3% dos doentes (n=2) e um indivíduo apresentou simultaneamente hipocalcemia transitória e paralisia unilateral da corda vocal. Nas hemitiroidectomias registaram-se duas paralisias unilaterais da corda vocal contribuindo para uma taxa de complicações neste procedimento igual a 3.1%.

DISCUSSÃO

A citologia por biópsia aspirativa, embora com sensibilidade alta na discriminação entre nódulos benignos e malignos, tem uma acuidade limitada nas lesões foliculares. O diagnóstico citológico de tumor folicular continua a ser uma entidade difícil para patologistas, endocrinologistas e cirurgiões. A terapêutica recomendada perante um diagnóstico destes é a cirurgia, e até 70% dos doentes operados têm um diagnóstico de benignidade. Esta opção terapêutica condiciona, além de custos elevados, a possibilidade, ainda que baixa, de complicações pós-cirúrgicas.

A percentagem de adenoma folicular, adenoma de células de Hürthle e hiperplasia nodular foi de 48.7%, 5.2% e 33.8%, respectivamente. É muito difícil comparar estas percentagens com estudos semelhantes porque a variabilidade é muito grande⁹. A distinção entre o adenoma folicular e a hiperplasia nodular pode ser difícil, e muitos dos chamados adenomas foliculares podem, na verdade, corresponder a nódulos dominantes ou pseudo-capsulados de hiperplasias não-neoplásicas¹⁰. A única conclusão que se pode retirar é que a nossa percentagem de benignidade é discretamente superior à referida na literatura para um diagnóstico prévio de tumor folicular.

Dos 153 doentes submetidos a tiroidectomia apenas em 18 doentes foi evidente cancro no nódulo previamente submetido a citologia, o que traduz uma taxa de malignidade de 11.7%, inferior à habitualmente descrita na literatura, que ronda os 20 a 30%^{3,4}. Assiste-se, actualmente, em vários países a um aumento da incidência e prevalência do cancro da tiróide, a traduzir um aumento do carcinoma papilar¹¹⁻¹². Por outro lado, existem estudos a mostrar uma diminuição da incidência e prevalência do carcinoma folicular em países iodo-competentes¹³. Uma diminuição na incidência do carcinoma folicular em Portugal poderia, então, justificar a taxa de malignidade apresentada, muito embora, resultados preliminares sobre o aporte de iodo em Portugal indiquem que, nas mulheres grávidas, o aporte de iodo é francamente insuficiente, com apenas 17.4% das mulheres avaliadas a apresentarem iodúrias > 150ug/L¹⁴. São, obviamente, necessários estudos epidemiológicos da incidência e prevalência do cancro da tiróide em Portugal que clarifiquem estas matérias.

A taxa de malignidade apresentada pode também ser justificada pela utilização de critérios mais abrangentes na classificação de uma citologia como tumor folicular pelos nossos anatomopatologistas. Na verdade, a percentagem de malignidade no nosso estudo está mais próxima da taxa de malignidade descrita para a categoria citológica de atipia de significado indeterminado que ronda os 5 a 10%⁴. Esta categoria inclui as lesões cujo grau de celularidade ou de atipia arquitectural não são suficientes para a classificação como tumor folicular ou suspeito de malignidade, representando em muitos casos aspirados insuficientes ou inadequados. Aliás, o Consenso do National Cancer Institute sobre a citologia por biópsia aspirativa da tiróide sugere que os anatomopatologistas restrinjam o uso desta classificação na sua prática clínica¹⁵. A impossibilidade de obter o número total de

citologias da tiróide efectuadas na nossa instituição durante o período mencionado não nos permite, ainda que de forma grosseira, intuir se o diagnóstico de tumor folicular na nossa instituição está sobrestimado.

A idade média foi superior nos indivíduos com cancro, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Estão descritos vários trabalhos na literatura sobre esta matéria com resultados díspares. Tyler et al demonstraram que idade superior a 50 anos era um factor de risco significativo para malignidade¹⁶, assim como Kim et al que verificaram que indivíduos com mais de 60 anos tinham um risco 4 vezes maior de malignidade quando apresentavam um resultado prévio de tumor folicular na citologia¹⁷. Pelo contrário, na série apresentada pela Clínica Mayo, o risco de cancro diminuía com o aumento da idade⁵. O tamanho médio do nódulo puncionado também foi superior de forma não significativa no grupo de indivíduos com cancro e nódulos com mais de 4 cm não estiveram associados a um aumento de risco de malignidade. Apesar do estudo da Clínica Mayo ter demonstrado que 20% dos nódulos com mais de 4cm eram carcinomas foliculares em comparação com 6% dos nódulos com dimensões inferiores⁵, os trabalhos de Kim et al e McHenry et al não demonstraram relação entre o tamanho do nódulo e o risco de malignidade^{17,18}. Assim, o facto de não termos encontrado um risco aumentado de cancro e a idade do indivíduo e o tamanho do nódulo, embora, esteja de acordo com alguns estudos, poderá também ser consequência de uma amostra pequena e, por isso, com poder estatístico insuficiente.

Boelaert et al. estudaram o papel da TSH na avaliação do risco de malignidade na patologia nodular da tiróide em geral e concluíram que valores mais altos estão associados a um maior risco de cancro^{3,19}. Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de caracterizar correctamente a amostra relativamente à terapêuti-

ca supressiva com levotiroxina e, por isso, de avaliar a importância da TSH como factor preditor de malignidade.

A presença de atipia esteve associada a um risco aumentado em cerca de três vezes de malignidade, ou seja, os tumores foliculares sem atipia apresentaram uma taxa de malignidade igual 9.3%, que aumenta para 26.1% quando na presença de atipia. A importância da atipia foi já alvo de muita discussão na literatura. Greaves et al estudou 96 indivíduos com diagnóstico de tumor folicular e não encontrou relação entre a presença de atipia e o risco de cancro²⁰. No entanto, Carpi et al. descreveram que os tumores foliculares sem atipia tinham um risco de cancro de 7%, e que este risco aumentava para 21% nas situações em que havia presença de atipia²¹. Goldstein et al. também reportaram que os tumores foliculares sem atipia apresentavam uma taxa de malignidade de 6.8% e esta taxa aumentava para 44.4% na presença de atipia⁷.

CONCLUSÃO

Estes resultados sugerem que as citologias da tiróide classificadas como tumor folicular podem ser subdivididas de acordo com a presença ou não de atipia, o que permitirá uma maior acuidade do risco de malignidade daquele nódulo. Assegurando uniformidade de critérios na classificação da atipia e confirmando-se estes mesmos resultados em séries mais extensas, os doentes cuja citologia da tiróide não contenha células com atipia poderão ser candidatos, de forma informada, a uma terapêutica conservadora, com seguimento regular e apertado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997. 126:226–231.
2. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology.* 1991. 181:683–687.
3. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009. 19:1167-1214.
4. Layfield L, Cibas E, Gharib H, Mandel S. Thyroid Aspiration Cytology: Current Status. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:99-110.
5. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is ‘suspicious for follicular neoplasm’. *Mayo Clin Proc.* 1997. 72:913-916.
6. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid.* 1998; 8:377-383.
7. Goldstein R, Netterville J, Burkey B, Johnson J. Implications of Follicular Neoplasms, Atypia, and Lesions Suspicious for Malignancy Diagnosed by Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules. *Ann Surg.* 2002. 235:656-664.
8. Gulcelik N, Gulcelik M, Kuru B. Risk of Malignancy in Patients With Follicular Neoplasm. Predictive Value of Clinical and Ultrasonographic Features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008. 134:1312-1315
9. Yang G, Liebeskind D, Messina A. Should Cytopathologists Stop Reporting Follicular Neoplasms on Fine-Needle Aspiration of the Thyroid?. *Cancer.* 2003. 99: 69-74
10. DeMay RM. Follicular Lesions of the Thyroid. W(h)ither Follicular Carcinoma? *Am J Clin Pathol.* 2000;114:681-683.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006. 295:2164–2167.
12. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid.* 2004. 14: 1056-1060.
13. Netea-Maier R, Aben K, Casparie M, Den Heijer M, Grefte J, Slootweg P, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: Correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer.* 2008. 123: 1681-1684.
14. Limbert E, Prazeres S, Madureira D, São Pedro M, Miranda A, Ribeiro M, et al; Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM. Défice de iodo nas grávidas em Portugal. Resultados Preliminares. *Rev Port End Diab Metab.* 2007. 2: 81-82.
15. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008. 36:425-437.
16. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery.* 1994. 116:1054-1060Y.
17. Kim ES, Nam-Goong IS, Gong G, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called “follicular neoplasm”. *Korean J Intern Med.* 2003. 18:94-97.
18. McHenry CR, Thomas SR, Silusarczyk SJ, Khiyami A. Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy. *Surgery.* 1999. 126:798-804.
19. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91:4295–4301.
20. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, Raza AS, Cobb CJ, Tsao-Wei DD, et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 2000; 90:335–341.
21. Carpi A, Ferrari E, Toni MG, Sagripanti A, Nicolini A, Di Coscio G. Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid nodules: a long-term study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1704–1712.