

CORRELAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA DE NÓDULOS DA TIRÓIDE

Características Clínicas de Malignidade

Miguel ALLEN, Inês SAPINHO, Luís RAPOSO, Joaquim TORRINHA

RESUMO

Introdução: Nos nódulos da tiróide a Citologia Aspirativa com Agulha Fina (CAAF) faz o diagnóstico diferencial entre patologias malignas e benignas, embora não permita o diagnóstico conclusivo nas situações suspeitas de malignidade (nomeadamente, nos Tumores Folicular e de células de Hurthle). Nestes casos o diagnóstico definitivo é dado pela Histologia. Determinadas características clínicas poderão identificar os casos com maior probabilidade de malignidade e condicionar a actuação terapêutica.

Objectivo: Aferir a correlação cito-histológica das CAAF realizadas no Hospital de Egas Moniz, no contexto de malignidade diagnosticada ou suspeita. Identificar características predictivas de malignidade nos nódulos suspeitos.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com nódulos da tiróide cuja citologia foi maligna ou suspeita. Avaliação da idade e do sexo, dimensões dos nódulos suspeitos e seu resultado histológico.

Resultados: Das 2685 CAAF realizadas entre Outubro de 1996 e Junho de 2005 foram considerados para análise 68 (81%) com citologias diagnósticas de malignidade (34 doentes) ou suspeitas (34 doentes). Apenas num caso o diagnóstico citológico de malignidade não foi confirmado. Nas CAAF suspeitas, 25 foram benignos (23 mulheres e dois homens, idade média de $54,3 \pm 17$ anos e tamanho médio de nódulo de $2,8 \pm 1,8$ cm) e nove (26,5%) foram malignos (todos do sexo feminino, idade média $68,3 \pm 13$ anos e tamanho médio $2,67 \pm 1,5$ cm). Os nódulos ≥ 2 cm foram malignos em 37% (vs 8% nos < 2 cm; $P = 0,033$) e nos doentes com idade ≥ 50 anos foram malignos em 33% (vs 10% nos < 50 anos; $P = 0,019$). O tamanho do nódulo e a idade foram identificados como indicadores independentes de malignidade, com significado estatístico.

Conclusões: Verificou-se uma boa correlação cito-histológica nos casos com CAAF maligna. A idade e o diâmetro do nódulo são factores predictivos de malignidade com valor estatisticamente significativo, nos casos de CAAF suspeitas. Estas características clínicas poderão ter implicações práticas na selecção dos doentes para a decisão cirúrgica.

M.A., I.S., L.R., J.T.: Serviço de Cirurgia Geral II. Hospital de Egas Moniz. Lisboa

© 2008 CELOM

SUMMARY

CITO-HISTOLOGICAL CORRELATION OF MALIGNANT THYROID NODULES

Clinical Factors as Predictors of Malignancy

Introduction: Fine-needle aspiration (FNA) is routinely used to distinguish benign from malignant tumors in thyroid nodules. Most benign or malignant diagnosis are confirmed by histology, but for suspected malignancies (Follicular neoplasm and Hürthle-cell neoplasm histology is always required. Some clinical factors have been identified as predictors of malignancy in the suspicious cases with eventual interest for treatment options.

Aim: To determine the correlation between FNA and histological diagnosis in malignant

tumors at Hospital de Egas Moniz. Identify factors that may influence the risk of malignancy in patients with suspected malignancies (Tumor size, gender and age group). Methods: Retrospective study of patients with malignant or suspected malignant tumors diagnosed by FNA in the institution. All patients were subsequently diagnosed by histology and age, sex and tumor dimension were also recorded.

Results: From 2685 FNA performed between October 1996 and June 2005, 68 patients were considered for analysis, which have been diagnosed as malignant (34 patients) or suspicious of malignancy (34 patients). Only in one case didn't the histology confirm the cytological diagnosis of malignancy. Among the suspicious FNA 25 were benign (23 female and 2 male, mean age of $54,3 \pm 17$ yo and mean nodule size of $2,8 \pm 1,8$ cm) and nine (26,5%) were malignant (all female, mean age $68,3 \pm 13$ yo and mean nodule size $2,67 \pm 1,5$ cm). Nodules with 2 cm or more were malignant in 37% (vs 8% when < 2 cm; $P=0,033$) and patients with 50 yo or more revealed to be malignant in 33% (vs 10% when < 50 yo; $P=0,019$), therefore nodule size and age were identified as independent predictors for malignancy.

Conclusions: There was a strong correlation between cytological and histological diagnoses. Age and tumor size were strong predictors of malignancy in patients with suspected malignancies. This and other factors may be useful to identify patients who may benefit from a total thyroidectomy as the first intervention.

INTRODUÇÃO

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) da tiróide é um dos principais meios de diagnóstico para a caracterização morfológica pré-operatória dos nódulos tiroideus palpáveis ou não-palpáveis¹⁻³, evitando a realização de cirurgias em situações de benignidade^{2,4}. Apesar da sua elevada eficácia diagnóstica, até 80% dos casos descritos pela CAAF como tumor folicular (TF) são de facto benignos após a análise histológica^{2,5}. Alguns autores sugeriram determinadas características citológicas ou arquiteturas para diferenciar lesões malignas e benignas^{6,7}. No entanto, a exclusão segura de malignidade nos nódulos tiroideus com padrão folicular (TF ou tumor de células de Hurthle) é dada pela inexistência de invasão vascular ou da cápsula e não pela atipia nuclear, o que apenas é possível pela histologia^{8,9}.

A diferenciação é essencial, uma vez que a lobectomia é suficiente nas situações benignas, mas é necessária uma tireoidectomia total nos casos de malignidade, devido ao seu comportamento agressivo^{10,11}. Dada a baixa sensibilidade da CAAF no diagnóstico diferencial das lesões foliculares, alguns autores¹¹⁻¹⁶ tentaram definir características clínicas preditivas de malignidade, de acordo com a idade e sexo do doente e dimensões do nódulo.

Os objectivos deste estudo foram aferir, no contexto de malignidade diagnosticada ou suspeita, a correlação cito-histológica das CAAF realizadas no nosso hospital

nos últimos 10 anos e identificar características predictivas de malignidade nos nódulos suspeitos.

MATERIALE MÉTODOS

A coorte seleccionada para realização do estudo foi retirada da revisão de todos os doentes submetidos a CAAF no Hospital de Egas Moniz entre Outubro de 1996 e Junho de 2005. Das 2.685 citologias realizadas (incluindo casos de amostra inadequada) foram identificados 84 doentes com diagnósticos de malignidade ou tumores foliculares. Cerca de 30% das CAAF foram realizadas com apoio ecográfico e em todas utilizada uma agulha 25 G e seringa de 10 ml adaptada a punho de punção, com realização de pelo menos duas passagens em áreas diferentes do nódulo. As amostras foram preparadas em lâmina (secas ao ar e fixadas com álcool a 95%) e interpretadas por citopatologistas desta instituição, com coloração de Giemson e Papanicolaou). O tamanho do nódulo foi analisado tendo em conta o maior diâmetro obtido na ecografia pré-operatória e no exame anatomopatológico. A análise estatística dos vários parâmetros clínicos foi realizada usando o teste *t-Student*, com valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 84 doentes seleccionados com diagnóstico citológico de malignidade ou suspeito de malignidade (tu-

mor folicular e de células de Hürthle), foram considerados para análise 68 (81%), uma vez que nos restantes casos não esteve disponível o resultado histológico do seguimento pós-operatório. Destes, 61 doentes eram do sexo feminino e sete do sexo masculino (média de 54,9 anos; entre 21 e 91 anos). Os resultados citológicos foram malignos ou suspeitas de malignidade em igual número (34 doentes; 50/50%). (Figura 1)

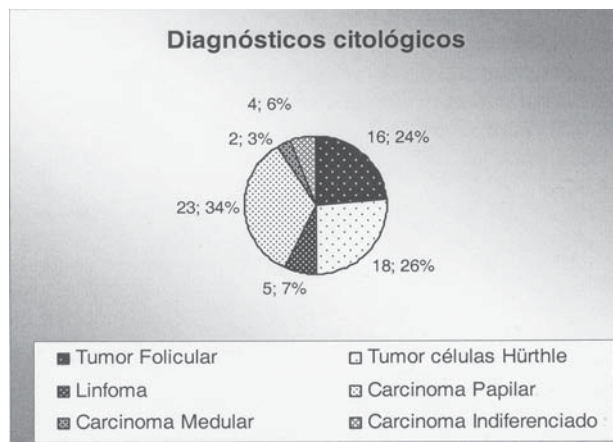


Fig. 1 – Distribuição percentual dos diagnósticos observados nas citologias aspirativas dos 68 doentes considerados para o estudo (número de doentes; %)

As CAAF diagnósticas de malignidade foram carcinoma papilar (23 casos), linfoma (cinco casos), carcinoma anaplásico (quatro casos) e carcinoma medular (dois casos). Destes 34 doentes, apenas num o diagnóstico não foi confirmado, tratando-se de um adenoma de células de Hürthle com 5 mm, cuja citologia tinha sido de carcinoma anaplásico.

As CAAF suspeitas foram tumor folicular (16 casos) e tumor de células de Hurthle (18 casos). Nestes doentes, os resultados histológicos foram benignos em 25 doentes (23 mulheres e dois homens, com idade média de 54,3 anos – de 25 a 84 anos – e tamanho médio de nódulo de 2,8 ± 1,8cm) e malignos nos restantes nove, correspondendo a 26,5% (todos do sexo feminino, idade média 68,3 anos - de 43 a 86 anos - e tamanho médio do nódulo de 2,67 ± 1,5cm). As histologias benignas foram 10 Adenomas de Células Hurthle, seis Adenomas Foliculares, cinco Hiperplasias Nodulares e quatro Tiroidites Linfocíticas; e as histologias malignas foram quatro CP (dois Variante Folicular), três CF, um CI e um Carcinoma de células de Hürthle. (Figura 2)

A análise do tamanho dos nódulos não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o diâmetro ecográfico e o identificado na histologia da peça operatória, variando entre 0,5 e 7,5 cm de maior diâmetro (média de 28 mm). Quatro nódulos mediram ≤ 1 cm, oito nódulos mediram ≤ 1,5 cm e 22 nódulos mediram ≥ 2 cm, 13 mediram

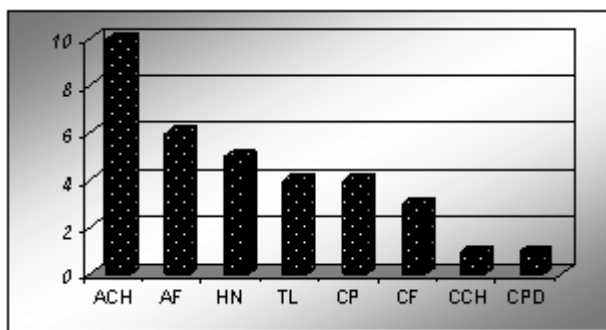


Fig. 2 – Distribuição dos resultados histológicos dos doentes com citologias de Tumor folicular ou de células de Hürthle. ACH, Adenoma de células de Hürthle; AF, Adenoma folicular; HN, Hiperplasia nodular; TL, Tiroidite linfocítica; CP, Carcinoma papilar; CF, Carcinoma folicular; CCH, Carcinoma de células Hürthle; CPD, Carcinoma pouco diferenciado.

≥ 3 cm e sete mediram ≥ 4 cm. O risco de malignidade foi maior nos nódulos com dois ou mais centímetros, que foram malignos em 37% dos casos (vs 8% nos <2 cm; P =0,033). (Figura 3)

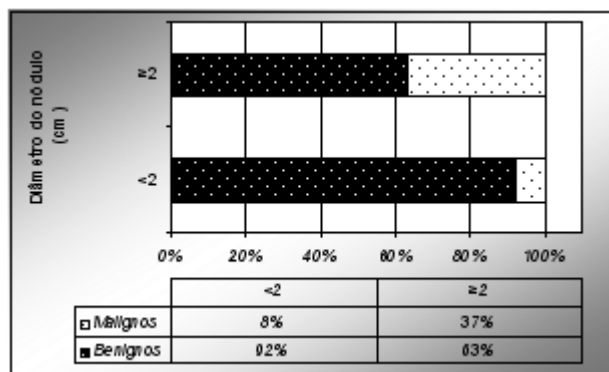


Fig. 3 – Distribuição percentual dos diagnósticos malignos e benignos de acordo com o diâmetro do nódulo tireóideu menor e maior ou igual a 2 cm.

A idade média dos doentes com diagnóstico histológico benigno foi de 54,32 anos (de 25 a 84 anos) e dos doentes com diagnóstico maligno foi de 68,3 anos (de 42 a 86 anos). O risco de malignidade foi maior nos doentes com 50 ou mais anos, cujos nódulos suspeitos se revelaram malignos em 33% dos casos (vs 10% nos <50 anos; P=0,019) (Figura 4).

Assim o tamanho do nódulo superior ou igual a 2 cm e a idade superior a 50 anos foram identificados como indicadores independentes de malignidade, com significado estatístico.

DISCUSSÃO

A CAAF é o exame mais utilizado no diagnóstico e orientação terapêutica inicial dos nódulos tireóides. Vá-

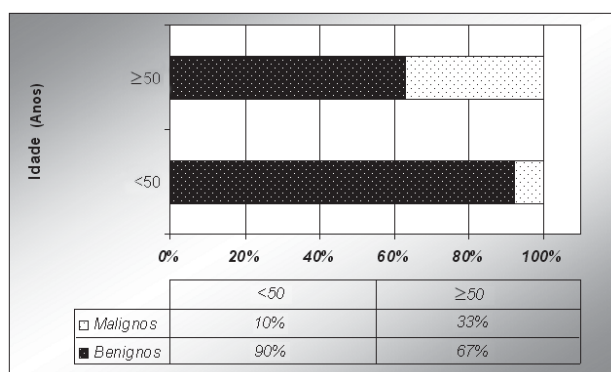


Fig. 4 – Distribuição percentual dos diagnósticos malignos e benignos de acordo com a idade menor e maior ou igual a 50 anos.

rios estudos demonstraram a sua elevada sensibilidade e especificidade^{17,18}. Os resultados das CAAF da tiróide classificam-se em: não diagnóstica, benigno, indeterminado, suspeito de malignidade e maligno². Os doentes com diagnóstico dentro das duas últimas categorias são normalmente referenciados para cirurgia, enquanto os doentes com resultados de indeterminado poderão ser submetidos a nova CAAF¹⁹⁻²¹.

Apesar dos carcinomas de células de Hürthle terem um comportamento biológico mais agressivo^{5,22} e alguns autores defenderem a tiroidectomia total como primeira abordagem cirúrgica²³, na realidade são raros e podem ser diferenciados dos adenomas no exame histológico^{22,24}. Assim a maioria dos cirurgiões e endocrinologistas defendem a realização da tiroidectomia total apenas para os casos de confirmada malignidade. Da mesma forma a realização de exame extemporâneo, com cortes de congelação, não ajuda na diferenciação das duas situações^{8,25,26}, pelo que os doentes com o diagnóstico citológico de tumor de células de Hürthle são submetidos a lobectomia diagnóstica e eventual totalização nos casos de confirmação de carcinoma.

Está demonstrada uma eficácia nos diagnósticos de malignidade das citologias da ordem dos 90-100%, mas apenas 20% dos casos de tumor folicular são histologicamente confirmados como sendo malignos^{2,27,28}. Alguns autores defendem a subdivisão dos doentes cujo diagnóstico citológico é tumor folicular de acordo com o risco de malignidade, em função de características clínicas^{13,14}. Esta divisão permitiria determinar quais os doentes a ser observados clinicamente e aqueles com indicação para intervenção cirúrgica para caracterização histológica definitiva^{13,14,29}.

No presente estudo as características clínicas associadas a maior risco de malignidade foram o tamanho do nódulo superior ou igual a 2 cm e idade superior ou igual

a 50 anos. Não foi possível avaliar o risco quanto à variável sexo do doente, porquanto todos os doentes com diagnóstico de malignidade foram do sexo feminino.

Schlinkert et al¹³ demonstraram que um diâmetro elevado, fixação da massa e idade jovem do doente eram associados a elevado risco de mortalidade. Tyler et al²⁹ demonstraram que os doentes com idade superior a 50 anos e diagnóstico de tumor folicular ou de células de Hurthle tinham risco de malignidade superior em 40% relativamente aos mais jovens. No nosso estudo, os doentes com 50 ou mais anos apresentaram um risco de malignidade superior àqueles com menos de 50 anos, respectivamente 33% e 10%, com significado estatístico ($p=0,033$).

Quanto às dimensões do nódulo, Tuttle et al¹⁴ e Shchinkert et al¹³ demonstraram maior risco de malignidade dos doentes com tumor folicular em nódulos com quatro ou mais cm de diâmetro. No presente estudo verificou-se maior risco de malignidade, com significado estatístico ($P=0,019$) quando o nódulo apresentava dois ou mais cm de diâmetro (37%) quando comparados com aqueles de menores dimensões (8%).

Assim o nosso estudo, apesar de reflectir resultados de uma coorte de dimensão inferior, confirma os resultados obtidos por outros grupos, concordando com a possibilidade de utilizar características clínicas para seleccionar os doentes para cirurgia nos casos de tumor folicular ou de células de Hurthle.

Tal como noutros trabalhos¹², os resultados histológicos dos doentes com CAAF suspeita vieram a demonstrar existência de carcinoma papilar em metade dos casos e, destes, 50% de variante folicular. Podemos, portanto, estar a sub-diagnosticar casos de carcinoma papilar como tumores foliculares e a submeter os doentes a duas cirurgias (lobectomia seguida de totalização de tiroidectomia), quando no mesmo tempo operatório poderiam ser tratados. Esta situação existe e na realidade é difícil de evitar, tal como demonstrado na literatura^{2,30-32}, podendo ser mal-diagnosticados como benignos ou sub-diagnosticados como tumores foliculares. Assim, o diagnóstico definitivo é sempre dado pela histologia da peça operatória.

Vários autores sugeriram a utilização de marcadores de imunohistoquímica para o diagnóstico diferencial de malignidade nos casos de lesões foliculares, como Citoqueratina-19, Galactina-3, HBME-1, Leu-M1, topoisomerase-IIa, MIB-1, Ki67 e PCNA³³⁻³⁹, mas nenhum demonstrou ser suficientemente específico para citologia. Mais recentemente, alguns trabalhos de investigação molecular⁴⁰⁻⁴³ demonstraram a especificidade de rearranjos do oncogene Ret na identificação da variante folicular do carcinoma papilar em material de CAAF.

Concluimos assim que, enquanto não existirem estudos clínicos de validação diagnóstica destes testes moleculares, determinadas características clínicas como a idade e o tamanho do nódulo com CAAF de lesões foliculares, eventualmente combinadas com características citológicas, poderão ser úteis na identificação dos doentes que beneficiarão de uma abordagem inicial mais agressiva (tiroidectomia total) dado o elevado risco de malignidade.

Da análise dos dados verificou-se uma boa correlação cito-histológica nos casos com CAAF maligna, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos citológico e histológico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- AKERMAN M, TENNVALL J, BIORKLUND A et al: Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1985;29(5):850-5
- BALOGH ZW, SACK MJ, YU GH et al: Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8(7):565-9
- KINI S, MILLER J, HAMBURGER J: Cytopathology of thyroid nodules. *Henry Ford Hosp Med J* 1982;30:17-24
- RH C, PJ S, WA K, SM W: Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Wis Med J* 1991;90:285-8
- CARCANGIU ML, BIANCHI S, SAVINO D et al: Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991;68(9):1944-53
- RENSHAW AA: How closely do thyroid fine-needle aspirates need to be screened? *Diagn Cytopathol* 2002;27(5):259-60
- YANG YJ, KHURANA KK: Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hurthle cell lesions by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(8):1031-5
- BALOGH ZW, LIVOLSI VA: Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. *Semin Diagn Pathol* 1999;16(2):190-9
- STOJADINOVIC A, GHOSSEIN R, AH et al: Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol* 2001;19:2616-25
- HUNDAHL SA, CADY B, CUNNINGHAM MP et al: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89(1):202-17
- McHENRY CR, THOMAS SR, SLUSARCZYK SJ, KHIYAMI A: Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surg* 1999;126(4):798-802 discussion 802-4
- BALOGH ZW, FLEISHER S, LIVOLSI VA, GUPTA PK: Diagnosis of follicular neoplasm: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26(1):41-4
- SCHLINKERT RT, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR et al: Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is suspicious for follicular neoplasm. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):913-6
- 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(5):377-83
- GIORGADZE T, ROSSI ED, FADDA G et al: Does the fine-needle aspiration diagnosis of Hurthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol* 2004;31(5):307-12
- SANDERS LE, SILVERMAN M: Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surg* 1998;124(6):967-74
- Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM: Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Pathol Annu* 1991;26 Pt 1:63-91
- PIROMALLI D, MARTELLI G, DEL PRATO I et al: The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992;50(4):247-50
- AVERSA S, PIVANO G, VERGANO R et al: [The accuracy of the fine needle aspiration biopsy in 1250 thyroid nodules]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1999; 19(5):260-4
- KAUFFMANN PR, DEJAX C, DE LATOUR M, DAUPLAT J: The meaning and predictivity of Hurthle cells in fine needle aspiration cytology for thyroid nodular disease. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(7):786-9
- KUNG I: Distinction between colloid nodules and follicular neoplasms of the thyroid. Further observations on cell blocks. *Acta Cytol* 1990;34:345-351
- GOSAIN A, CLARK O: Hurthle cell neoplasms. Malignant potential. *Arch Surg* 1984;119:515-519
- GUNDRY SR, BURNEY RE, THOMPSON NW, LLOYD R: Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg* 1983;118(5):529-32
- GRANT C, BARR D, GOELLNER JR, HAY ID: Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg* 1988(12):488-495
- UDELSMAN R, WESTRA WH, DONOVAN PI et al: Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001;233:716-722
- BALOGH Z, LIVOLSI VA: Intraoperative assessment of thyroid and parathyroid lesions. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:219-226
- CARAWAY NP, SNEIGE N, SAMANAN NA: Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 1993;9(3):345-50
- GREAVES TS, OLVERA M, FLORENTINE BD et al: Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 2000;90(6):335-41
- TYLER DS, WINCHESTER DJ, CARAWAY NP et al: Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surg* 1994;116(6):1054-60

30. BALOCH ZW, GUPTA PK, YU GH et al: Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am J Clin Pathol* 1999;111(2):216-22
31. LOGANI S, GUPTA PK, LIVOLSI VA et al: Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000;23(6):380-5
32. MESONERO CE, JUGLE JE, WILBUR DC, NAYAR R: Fine-needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1998;84(4):235-44
33. BALOCH ZW, ABRAHAM S, ROBERTS S, LIVOLSI VA: Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol* 1999; 30(10):1166-71
34. CVEJIC D, SAVIN S, GOLUBOVIC S et al: Galectin-3 and carcinoembryonic antigen expression in medullary thyroid carcinoma: possible relation to tumour progression. *Histopathol* 2000;37(6):530-5.
35. LEE A, LIVOLSI VA, BALOCH ZW: Expression of DNA topoisomerase IIalpha in thyroid neoplasia. *Mod Pathol* 2000;13(4):396-400
36. CVEJIC D, SAVIN S, PAUNOVIC I et al: Immunohistochemical localization of galactin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res* 1998;18:2637-41
37. SHI Y, ZOU M, VARKONDI E et al: Cyclin D1 in thyroid carcinomas. *Thyroid* 2001;11:709-710
38. SHMID KW, BANKFALVI A, MUCKE S et al: Possible relation of p53 and mdm-2 oncoprotein expression in thyroid carcinoma: a molecular-pathological and immunohistochemical study on paraffin-embedded tissue. *Endocr Pathol* 1996;7:121-130
39. VAN HOEVEN K, KOVATICH A, MIETTINEM M: Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9, AND CD-15 (LEU-M1) in fine-needle aspirates of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1998;18:93-97
40. TALLINI G, SANTORO M, HELIE M et al: RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. *Clin Cancer Res* 1998;4(2):287-94
41. SEGEV DL, SAJI M, PHILLIPS GS et al: Polymerase chain reaction-based microsatellite polymorphism analysis of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2036-42
42. SEBESTA J, BROWN T, WILLIARD W et al: does telomerase activity add to the value of the fine needle aspirations in evaluating thyroid nodules? *Am J Surg* 2001;181:420-422
43. SEGEV DL, CLARK D, ZEIGER MA, UMBRICH C: Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol* 2003;4):709-722