

OLGU SUNUMU

Tiroid papiller karsinomunun kapsüllü folliküler varyantında cerrahi yaklaşım: Üç olgu sunumu

Surgical approach to encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a report of three cases

Dr. Ahmet EYİBİLEN, Dr. İbrahim ALADAĞ, Dr. Mehmet GÜVEN, Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU¹

Tiroid bezi papiller karsinomlarının folliküler varyantında benign ve malign özellikleri taşıyan folliküllerin bir arada bulunması nedeniyle, ince iğne aspirasyon biyopsisinde yanlış tanı sıklığıdır. Tiroid bezi papiller karsinomunun folliküler varyantının kapsüllü formunda ise tanısal zorluk daha çoktur. Bu lezyonların klinik seyirinin klasik varyant gibi yavaş ilerlediği, hatta daha ılımlı olduğu söylenmektedir. Ancak, son yıllarda agresif seyirli olgular da bildirilmiştir. Bu nedenle, cerrahi tedavinin şekli de tartışılmaktadır. Bu yazıda, ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları malign olmayan ve ameliyat sonrası histolojik incelemede kapsüllü folliküler varyant tanısı konan üç kadın hasta sunuldu. Bir hastaya tek nodül olduğu için tiroid lobektomi, ikisine de subtotal tiroidektomi yapıldı. Ameliyat sonrasında histolojik inceleme sonucunda kapsüllü folliküler varyant tanısı konması üzerine, iki hastaya total tiroidektomi yapıldı. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu malign olan olgularda bu varyanta dikkat çekmek amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Biyopsi, ince iğne; karsinom, papiller, folliküler; tiroid neoplazileri; tiroidektomi/yöntem.

The diagnosis of follicular variant of thyroid papillary carcinoma is often difficult with fine-needle aspiration biopsy since this variant contains both benign and malignant follicular structures. The encapsulated follicular variant poses even more difficulty for diagnosis. It is usually agreed that this variant has similar clinical behavior to that of classic thyroid papillary carcinoma. However, some recent cases have been shown to have an aggressive course, leading to controversy as to the type of surgery. We presented three female patients whose results of fine-needle aspiration biopsy were not malignant, but postoperative histopathologic diagnosis was made as encapsulated follicular variant. One patient underwent thyroid lobectomy for a single thyroid nodule, and two patients underwent subtotal thyroidectomy. Upon histologic diagnosis of encapsulated follicular variant, total thyroidectomy was performed in two patients. Encapsulated follicular variant should be borne in mind in patients with a benign fine-needle aspiration biopsy result.

Key Words: Biopsy, fine-needle; carcinoma, papillary, follicular; thyroid neoplasms; thyroidectomy/methods.

Tiroid papiller karsinomu (TPK) ve folliküler karsinomu (FK) iyi diferansiye tiroid tümörleri olarak tanısal, klinik ve cerrahi yaklaşımda farklılık gösterirler. Tiroid bezinde en sık görülen malign tümör olan TPK'nin tanısı sitolojik özel-

liklere göre konmaktadır ve bölgesel lenf bezi metastazları sıklığıdır. Folliküler karsinomun tanısında ise folliküler lezyonda kapsül ve/veya damar invazyonu önemlidir. Kan yoluyla uzak metastaz yapar.^[1-5]

- ♦ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Patoloji Anabilim Dalı (Departments of Otolaryngology and Pathology, Medicine Faculty of Gaziosmanpaşa University), Tokat, Turkey.
- ♦ Dergiye geliş tarihi - 29 Mart 2006 (Received - March 29, 2006). Düzeltme isteği - 31 Ekim 2006 (Request for revision - October 31, 2006). Yayın için kabul tarihi - 9 Ekim 2008 (Accepted for publication - October 9, 2008).
- ♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ahmet Eyibilen. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 60100 Tokat, Turkey. Tel: +90 356 - 212 17 46 / 1242 Faks (Fax): +90 356 - 213 31 79 e-posta (e-mail): aeyibilen@yahoo.com

TABLO I
HASTALARIN YAŞ, CİNSİYET, ŞİKAYETLERİ, NODÜLLERİN ÖZELLİKLERİ VE İİAB SONUÇLARI

No	Yaş	Cinsiyet	Başvuru nedeni	Nodülün yeri, çapı ve adedi	İİAB sonucu
1	55	K	Boyunda kitle	Sağ lob, 38 mm, tek nodül	Tanısal değil
2	34	K	Seste kısıklığı	Sağ lob, 15 mm, multipl	Kolloidal guatr
3	27	K	Boyunda kitle	Sol lob, 30 mm, multipl	Folliküler lezyon

Tiroidin papiller karsinomunun folliküler varyantında lezyon çoğunlukla ya da tamamen folliküllerden oluşur. Folliküller de TPK'nin sitolojik özelliklerini taşıyan hücrelerle çevrilidir. Çoğu zaman benign ve malign folliküler yapılar beraber bulunur. Aynı lobda multifokal ve her iki lobda da ayrı yerleşimli olabilirler. Bu nedenle, gerek sitolojik gerekse histolojik inceleme sırasında yanlış negatif sonuçlar sıktır. Klinik olarak klasik tiroid papiller karsinomu (kTPK) gibi yavaş seyirli olduğu kabul edilir.^[2-7]

Tiroidin papiller karsinomunun folliküler varyantının tamamen ya da kısmen kapsülle çevrili formu olan kapsüllü folliküler varyantta (kpPKFV) farklı bir durum söz konusudur. İnvazyon bulgularının yokluğunda sıklıkla folliküler adenom (FA) şeklinde yanlış tanı konur. Uzak metastazın oldukça az olduğu yavaş seyirli bu lezyonlarda, cerrahi tedavinin konservatif olması gerektiği de ileri sürülmüştür.^[4,7] Ancak, son yıllarda ilk cerrahiden 7-17 yıl sonra uzak metastaz gelişen olguların bildirilmiş olması, bu varyantın malignitesinin göz ardı edilip edilmediği sorusunu da akla getirmektedir.^[5]

Ameliyat öncesinde yanlış tanı konan PKFV olgularında genellikle ikinci bir ameliyatla tiroid bezi tamamen çıkarılmaktadır.^[2,3] Bu nedenle, ameliyat öncesinde kesin tanıyı koymak hasta morbiditesini azaltmak için önemlidir.^[2-4,7]

Bu yazıda, ameliyat öncesi incelemelerde malignite bulguları taşımayan kpPKFV'li üç kadın hasta sunuldu.

OLGULAR

Tiroid bezinde solid nodülleri olan üç kadın hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Sitolojik inceleme sonucu hiçbirinde malign değildi. Bir hastaya tek nodül olduğu için tiroid lobektomi, ikisine de subtotal tiroidektomi yapıldı. Ameliyat sonrasında histolojik inceleme sonucunda kpPKFV tanısı konması üzerine ikinci bir ameliyatla iki hastaya total tiroidektomi yapıldı. Diğer hastaya tamamlama ameliyatı yapılmadı.

Hastaların yaşı ve diğer özellikleri Tablo 1'de gösterildi. İnce iğne aspirasyonları olguların hepsinde aynı nodülün en az iki yerinden elde edildi. Birinci olguda ameliyat nedeni nodülün büyüklüğü ve son altı ayda hızlı büyümesi, ikinci olguda ses kısıklığı, üçüncü olguda ise İİAB sonucuydu. İkinci ve üçüncü olgularda diğer nodüller benign idi.

Tüm olgular tümör fibröz bir kapsülle tamamen çevriliydi. İlk iki olguda tümöral oluşum subkapsüller alanda yoğunlaşırken, diğerinde lezyonun merkezinde yoğunluk vardı. Olguların hiçbirinde kapsül ve damar invazyonu yoktu.

TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomu lezyonlarının çoğu folliküler ve papiller yapıları birlikte bulundurur.^[3,4] Önceleri tiroid kanseri %50'den fazla folliküler yapı taşıyorsa FK olarak tanımlanırken, günümüzde folliküler yapıların yüzdesi göz önüne alınmayarak nükleer sitolojiye göre karar verilmektedir.^[5] Folliküler yapı gösteren tiroid lezyonu TPK'nin nükleer özelliklerini taşıyamıyorsa folliküler neoplazm olarak tanımlanır. Kapsül ve/veya damar invazyonu varlığında FK, yoksa FA adını alır. Folliküler yapılar çoğunlukta ve çevresinde TPK'nin nükleer özelliklerini taşıyan hücreler varsa bu PKFV'dir.^[2-5] Tiroid papiller karsinomunun folliküler varyantı kapsülsüz, tamamen ya da kısmen kapsüllü olabilir.^[4,6] Lezyon kapsüllü değilse invaziv büyüme ve sklerozun beraber bulunuşuyla malign tanısını koymak daha kolaydır.^[4] Papiller karsinomun kapsüllü folliküler varyantının tanısı patolojik için zor olabilir. Kalın bir kapsülle çevrili nodülde nükleer özellikler yaygın ya da multifokal olarak, malign ve benign folliküller birlikte olabilir. Bu neoplazm, tiroidin FA, adenomatöz nodülleri ya da invazyon bulgularının varlığında FK ile karıştırılabilmektedir. Bu lezyonlar, klinik ve morfolojik olarak birbirlerine benzerler.^[3-5] Yanlış tanı olarak FA tanısı konan kpPKFV olgularında sitolojik özellikler lezyonda daha çok seyrek odaklar halinde bulunur.^[2-7]

Tiroid solid nodüllerinde İİAB ilk başvuru tanı yöntemidir. Tiroid papiller karsinomunun folliküler varyantı için İİAB sonuçları çoğu zaman yüksek oranda tanısal değere sahip değildir.^[2,3,6] İnce iğne aspirasyon biyopsisinin PKFV için duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmış ve bu yöntemin PKFV tanısında duyarlılığı %25-37 arasında bulunmuştur.^[6,8-10] Halbuki, kTPK'de İİAB'nin tanısal duyarlılığı %60'tan yüksek, hatta bazı çalışmalarda %90'dan yüksek bulunmuştur.^[2] Tiroid papiller karsinomunun folliküler varyantında duyarlılığın düşük olmasının nedeni, bu varyantın bahsedilen özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Ameliyat sırasında frozen incelemede PKFV için negatif tanı sıklığıdır.^[2,11] Frozen incelemede donma artefaktları TPK'nin karakteristik nükleer özelliklerini tam yansıtmayabilir.^[2] Benign nodüllerden ziyade şüpheli nodüllerin incelenmesinin daha değerli olduğu da bildirilmiştir.^[12]

Son beş yıl içinde folliküler hücrelerden kaynaklanan iyi diferansiye tiroid karsinomlarının moleküler incelemelerinde ilgi çekici gelişmeler olmuştur.^[13] Tiroid papiller karsinomunun folliküler varyantının bazı moleküler özellikleri FK ve FA'ya benzemektedir.^[14] Folliküler neoplazmlarda yüksek prevalansı olan RAS mutasyonları ve PAX8-PPAR γ rearanjmanı PKFV'de de benzer orandadır. Klasik tiroid papiller karsinomunda olan BRAF mutasyonları ve RET/PTC rearanjmanı PKFV'de farklıdır. Klasik tiroid papiller karsinomunda BRAF V600E ve RET/PTC1 yüksek prevalansa sahipken, PKFV'de BRAF V601E mutasyonu ve RET/PTC3 rearanjmanı bulunur. PAX8-PPAR γ rearanjmanının uzak metastazlarla ilgili olabileceği de ileri sürülmüştür. Bu, bazı kpPKFV olgularında hematojen yolla uzak metastazların oluşumunu açıklayabilir.^[13,14] Finley ve ark.^[15] hem kTPK, hem de PKFV'de adrenomedullin, MET, TROP-2, NRP2 geninin FA ve hiperplastik nodüllerden daha çok görüldüğünü bildirmişler; TROP-2 geninin lenfojen yolla yayılımın göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, bu gelişmelere rağmen PKFV tanısı hala nükleer özelliklere göre konmaktadır.^[2-4,13]

Cerrahide karşılaşılan ikilem: Nasıl bir cerrahi yaklaşım?

Folliküler neoplazmların standart tedavisi, İİAB ve frozen incelemede kapsül ve/veya damar invazyonu gösterilemediği için aynı taraf tiroid bezinin lobektomisidir. Histolojik inceleme kapsül ve/veya damar yayılımı gösteriyorsa FK adını alır ve cerrahi

işlem total tiroidektomiye tamamlanır.^[2,6,11] Tiroid papiller karsinomunda ise, ameliyat öncesi tanı konduğunda seçilecek cerrahi işlem total tiroidektomidir. Bu iki farklı tiroid kanserinin klinik seyirinde ve cerrahi işlemindeki farklılıklar, papiller karsinomların folliküler yapı gösteren altgruplarında ameliyat öncesinde kesin tanı konmasının önemini gösterir.^[2-7,11]

Tiroid papiller karsinomunun folliküler varyantı ve TPK klinik seyir olarak birbirine benzer ve tedavi yöntemleri de aynıdır.^[16,17] Papiller karsinomun kapsüllü folliküler varyantında ise cerrahi tedavinin daha konservatif olması gerektiğini savunan yazarlar vardır.^[4,7] Bu görüş PKFV tanısı konan hastaların uzun dönem takibinin gözden geçirilmesine dayanmaktadır.^[4] Hatta kapsüllü PKFV olgularında total tiroidektomi yerine lobektomi ya da nodülektominin bile yeterli olacağı bildirilmiştir.^[4] Tiroid papiller karsinomunun kapsüllü varyantlarında, kapsül nedeniyle tümör invazyonunun yavaş olabileceği de ileri sürülmüştür.^[18] Eğer bir nodülde az miktarda karakteristik nükleer özellikler var ve diğer kısımlar benign folliküler lezyonlar içeriyorsa, bu tip lezyonların da kTPK gibi tedavi edilip edilmeyeceği yanıtlanması gereken bir sorudur.^[7] Vickery^[19] bu tip lezyonların benign kabul edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca, bu lezyonlarda konservatif yaklaşımla tümörün klinik davranışıyla ilgili daha güvenilir bilgiye ulaşılabileceği de ileri sürülmüştür.^[4]

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu şüpheli maligniteyi belirten lezyonlarda nasıl bir yol izlenmelidir? Eğer bir lezyon için kesin TPK tanısı varsa, total tiroidektomi seçilecek cerrahi yöntemdir.^[2,4,7,11] Ancak, İİAB'de şüpheli olgularda da cerrahi girişim kesin tanı konanlar kadar sıklıkla yapılmaktadır.^[12] İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu şüpheli TPK olarak bildirilen olguların %50-60'ı malign çıkmaktadır.^[20] Daha önce belirtildiği gibi, PKFV için frozen inceleme biraz katkıda bulunsa da bu sınırlıdır.^[2,11,12] Bu tip lezyonlarda lobektomi yapıp kesin tanıyı bekleyenler de vardır. Ancak, ikinci bir ameliyat gerektiğinde genel anestezi, yara iyileşmesi ve tabii ki reküren sinir ve paratiroidlerin etkilenme riski artmaktadır. Ayrıca, tümörün boyutu da önemlidir. Bir santimetreden küçük bir lezyon malign de gelse ek bir girişime gerek yoktur. Daha büyük tümörlerde en kısa zamanda tamamlama cerrahisi önerilmektedir.^[2,11]

Literatür gözden geçirildiğinde, kpPKFV için radyoaktif iyot uygulama aşırı bir tedavi olarak algılsa da^[4,7] total tiroidektomiye bir yatkınlık

olduğu görülmektedir.^[2] Özellikle ilk cerrahi tedaviden sonra az da olsa uzak metastazlı hastaların bildirilmiş olması, sınırlı cerrahiyle bu varyantın hafife mi alındığı sorgusuna yol açmaktadır.^[5,21,22] Fakat yine de bu metastazlar ilk cerrahiden yıllar (7-17 yıl) sonra ortaya çıkmıştır. Bu olgularda ilk cerrahi sonrasında patolojik incelemede FA, yenilenen histolojik incelemede kpPKFV tanısı konmuştur.^[5] Bu tanı yanlışlığı dikkatsiz değerlendirmeden kaynaklanabileceği gibi, PKFV'nin minimal sitolojik özelliklerinin tanımlanmamış olmasından da kaynaklanabilir.^[7] Kemik metastazlarıyla ortaya çıkıp daha sonra araştırma sonucu tiroid bezinde kpPKFV saptanan olgular da vardır. İlginç olan, tiroid lezyonlarındaki folliküllerde TPK'nin karakteristik nükleer özellikleri görülürken, kemik metastazlarındaki folliküller karakteristik nükleer özellikler görülmemiştir. Önce tiroid lobektomi uygulanan bu olgulara total tiroidektomi yapılmış ve tiroidin kalan dokusunda PKFV ya da TPK düşündürecek bulgulara rastlanmamıştır. Yani, bu lezyonlar hematogen yolla yayılmışlardır.^[5] Klasik davranış olarak TPK lenfojen yolla yayılır ve uzak metastazları azdır. Folliküler kanserler ise hematogen yolla yayılmaktadır ve uzak metastazlar daha sıktır.^[2-5] O halde, uzak metastazlarla ortaya çıkan bu olgular gerçekten TPK kategorisinde mi kabul edilmelidir? Bu olguların FK olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünen yazarlar da vardır.^[22] Zidan ve ark.^[17] ise, kTPK ile PKFV'de cerrahi tedavide total tiroidektomiyle subtotal tiroidektomi arasında sağkalım açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir.^[17]

Vickery^[19] birkaç olguda papiller karsinom odaklarıyla karışık adenomatöz alanlar gösteren kapsüllü papiller karsinom olgularını bildirmiştir. Bunun benign folliküler epitelin malign transformasyona geçişinden olabileceğini belirtmiştir. Albores-Saavedra ve ark.^[23] kapsüllü papiller karsinomun makrofolliküler varyantını tanımlamışlar ve bunların hiperplastik nodüllere benzediğini bildirmişlerdir. Lugli ve ark.^[18] ise makrofolliküler varyantlı bir olguda anaplastik karsinom olarak nüks görüldüğünü bildirmişlerdir. Mizukami ve ark.^[24] diffüz PKFV'nin folliküler ve papiller karsinom arasında biyolojik davranış ve nükleer özelliğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunların bir sonucu olarak, TPK'nin varyantlarının farklı davranışı cerrahları daha radikal davranmaya sevk etmektedir.

Sonuç olarak, kpPKFV tanısının cerrahiden önce sitolojik olarak konması patolojiler açısından sorun

olmaya devam edecek gibi görünmektedir. Papiller karsinomun kapsüllü folliküler varyantı olan olgularda radikal cerrahi yaklaşım yerine daha konservatif yaklaşarak klinik davranışla ilgili güvenilir bilgilere ulaşma fikri olsa da, şimdilerde tiroidin folliküler neoplazmları ve kTPK arasında moleküler düzeyde çalışmalar ümit verici olabilir. Bu moleküler çalışmalarda bazı PKFV olgularında FK ve FA ile, bazılarında ise TPK ile ortak özelliklerin olması kpPKFV olgularında farklı davranışı açıklayabilir.

KAYNAKLAR

1. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426-34.
2. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, Mandel SJ, LiVolsi VA, Baloch ZW, et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003;134:1005-12.
3. Wu HH, Jones JN, Grzybicki DM, Elsheikh TM. Sensitive cytologic criteria for the identification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2003; 29:262-6.
4. Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-8.
5. Baloch ZW, LiVolsi VA. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases. *Mod Pathol* 2000;13:861-5.
6. Baloch ZW, Gupta PK, Yu GH, Sack MJ, LiVolsi VA. Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am J Clin Pathol* 1999;111:216-22.
7. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:19-21.
8. Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000;23:380-5.
9. Lin HS, Komisar A, Opher E, Blaugrund SM. Follicular variant of papillary carcinoma: the diagnostic limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation. *Laryngoscope* 2000; 110:1431-6.
10. Goodell WM, Saboorian MH, Ashfaq R. Fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary carcinoma. *Cancer* 1998;84:349-54.
11. Shemen LJ, Chess Q. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of follicular variant of papillary thyroid cancer: therapeutic implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:600-2.
12. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, Dwarakanathan S, Prinz RA. Use of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997;122:1021-6.
13. Sobrinho-Simoes M, Preto A, Rocha AS, Castro P, Maximo V, Fonseca E, et al. Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas. *Virchows Arch*

- 2005;447:787-93.
14. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Trovisco V, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:213-20.
 15. Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey TJ 3rd. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3214-23.
 16. Burningham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:840-4.
 17. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* 2003;97:1181-5.
 18. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:54-8.
 19. Vickery AL Jr. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983;7: 797-807.
 20. Punthakee X, Palme CE, Franklin JH, Zhang I, Freeman JL, Bedard YC. Fine-needle aspiration biopsy findings suspicious for papillary thyroid carcinoma: a review of cytopathological criteria. *Laryngoscope* 2005;115:433-6.
 21. Hunt JL, Dacic S, Barnes EL, Bures JC. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:602-3.
 22. Chan JKC. The author's reply; encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:605.
 23. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-205.
 24. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Ohmura K, Noguchi M, Ishizaki T. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1995;27:575-7.