

Neoplasia a cellule di Hurthle: nostra esperienza



Ann. Ital. Chir., LXXV, 6, 2004

M.G. Cristofaro^{****}, G. Vescio[°],
M.G. Fava^{**}, C. Aversa^{**}, M. Amantea^{***},
M. Giudice^{****}

Università degli Studi di Catanzaro
[°]Cattedra di Chirurgia Generale
^{**}Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale
Dir. Prof. Stefano Musella
^{***}Cattedra di Chirurgia Maxillo-Facciale
^{****}Cattedra e U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale
Dir.: Prof. Mario Giudice

Introduzione

È di frequente riscontro il coinvolgimento della ghiandola tiroidea nell'ambito delle patologie di interesse endocrinocirurgico. In campo di patologia neoplastica tiroidea, i tumori a cellule di Hurthle rappresentano rare forme, che pongono al chirurgo problemi di ordine interpretativo e prognostico (5, 10, 32, 34). Si tratta infatti di neoplasie generalmente uniche, anche se è stata riscontrata un'alta incidenza di multicentricità (14-18%), e le forme carcinomatose mostrano un comportamento molto aggressivo tra i tumori differenziati con frequenti recidive ed alto indice di mortalità (14). La cellula di Hurthle attualmente viene interpretata come un prodotto metaplastico delle cellule dei follicoli della cui parete fanno parte. In passato queste cellule venivano definite "oncociti" (cellule rigonfie) ed interpretate come espressione di fenomeni degenerativi. Le cellule di Hurthle, in realtà, non dimostrano segni di secrezione, non possono essere considerate degenerate perché ricche di mitocondri, enzimi ossidativi, tireoglobulina e CEA (6, 18). Le cellule di Hurthle, riunite in cordoni solidi, si presentano di grosse dimensioni, a limiti ben definiti, con citoplasma eosinofilo omogeneo o granulare per abbondanza di mitocondri e di un notevole corredo enzimatico. Le neoplasie a cellule di Hurthle rappresentano dall'1,5% al 10% di tutti i tumori tiroidei, con un rapporto femmine/maschi di 5:1 (8), anche se si riscontra per gli ade-

Abstract

HURTHLE CELL NEOPLASM: OUR EXPERIENCE

Hurthle cell neoplasm is a rare form of thyroid tumors, comprising from 1,5% to 10% of all tumors. Hurthle cell nodules are clinically indistinguishable from other nodular thyroid diseases. The histologic features of Hurthle cell neoplasm don't allow us to exactly distinguish benign nodules from malignant ones. Accurate histologic valuation is possible and necessary for a correct diagnosis and therapy of Hurthle cell tumors. The adenomas usually exhibit a follicular pattern; the carcinomas include a subset of Hurthle cell tumors with different biological behavior, including malignant follicular variants and papillary ones. The authors are in favour of total thyroidectomy for carcinomas and lobectomy plus isthectomy for adenomas; in case of carcinomas, the lymphadenectomy reduces the incidence of local relapse and is necessary in case of lymphnode involvement. Adjuvant radiation therapy is successful in preventing recurrences, in symptomatic metastases as palliative therapy and control recurrence of advanced resected tumors.

Key-words: Thyroid neoplasms, Hurthle cell tumors.

nomi un rapporto femmine/maschi di 8:1 e per i carcinomi di 1:1,8 (7, 35). Le cellule di Hurthle, dette ossifile e cellule di Askanazy, si riscontrano anche in altre patologie non neoplastiche quali la tiroidite di Hashimoto e nei gozzi normo o iperfunzionanti (32) come normali costituenti della ghiandola tiroidea e in alcuni tumori delle ghiandole salivari e delle paratiroidi. L'età media dei pazienti è tra 17-76 anni; normalmente si presenta un ingrossamento della tiroide associato a linfadenopatia cervicale. Si sono avuti casi, in letteratura, di pazienti affetti da metastasi a distanza senza segni clinici di malattia tiroidea (9) e casi in cui la malattia è stata scoperta accidentalmente in corso di indagini per problemi non di pertinenza tiroidea.

Le neoplasie a cellule di Hurthle sono generalmente uniche, solide, ben capsulate; vengono definite "francamente maligne" se caratterizzate da dimensioni del tumore maggiori di 1-2,5 cm, anche se alcuni autori descrivono adenomi di grosse dimensioni; presenza di cellule di Hurthle nella massa tumorale di circa il 75%; numero-

se mitosi ed atipie cellulari; superamento della capsula; invasione vascolare; estese aree di necrosi; aspetto microscopico trascolore solido piuttosto che follicolare e con cellule più grandi rispetto agli adenomi; presenza di linfonodi metastatici (linfonodi laterocervicali e mediastinici) e/o localizzazioni a distanza (in particolare tessuto osseo, polmoni, SNC, fegato, surreni, grosso intestino). Al contrario le forme "francamente benigne" hanno dimensioni minori; rare mitosi; capsula ben rappresentata e non invasiva; non invasione vascolare; predominante aspetto follicolare dove i follicoli grossi sono separati da setti fibrovascolari che simulano papille al taglio tangenziale del tumore; assenza di metastasi a distanza. Nonostante la possibilità di parametri distintivi chiari tra forme adenomatose e carcinomi a cellule di Hurthle (36), è tuttavia talora difficile una classificazione definita a meno che non si faccia ricorso a identificazione molecolare, come l'identificazione delle proteine Ki 67 e cyclin D1, maggiormente espresse nei carcinomi; all'interno poi del gruppo delle forme carcinomatose, si possono distinguere dei sottostadi in base alle dimensioni della massa e all'invasione vascolare: se hanno invasione vascolare, forme aggressive; se presentano invasione capsulare ma non vascolare, forme meno invasive (11, 16, 21, 33). È, quindi, evidente che le caratteristiche che differenziano il cancro della tiroide a cellule di Hurthle da quello follicolare sono ancora oggi oggetto di discussione nonostante gli sforzi a identificare sistemi classificati e parametri prognostici nuovi.

Esperienza clinica

La casistica riportata dagli Autori si riferisce ad un periodo di ammissione che va dal Gennaio 1990 al dicembre 2003 ed è relativa a 520 pazienti tireopatici, trattati presso l'Unità Operativa di Chirurgia Oncologica del Policlinico Universitario di Catanzaro. Tutti i pazienti presentavano solo una tumefazione del collo nella regione sottoioidea. Sottoposti ad esame FNAB ecoguidato, solo in 26 risultava una diagnosi citologica di "neoplasia di tipo follicolare" (Fig. 1). In questi pazienti, veniva praticato intraoperatoriamente anche un esame istologico estemporaneo che dava diagnosi generica di "tumore follicolare". L'esame istologico definitivo di "adenoma follicolare" veniva confermata in 25 casi (Figg. 2 e 3) e in un solo caso la diagnosi deponeva per Carcinoma a cellule di Hurthle. In quest'ultimo, si trattava di una giovane donna di quaranta anni per la quale non è stato necessario reintervenire chirurgicamente in quanto era già stata praticata una tiroidectomia totale per una tireopatia concomitante eterolobare. Dei venticinque casi di adenoma, diciassette si riferivano a soggetti di sesso femminile e otto maschile, con un'età media compresa dai 30 ai 65 anni. In sedici casi l'adenoma era isolato, in due era associato a tiroidite di Hashimoto e in sette a tireopatia gozzigena. Il trattamento chirurgico

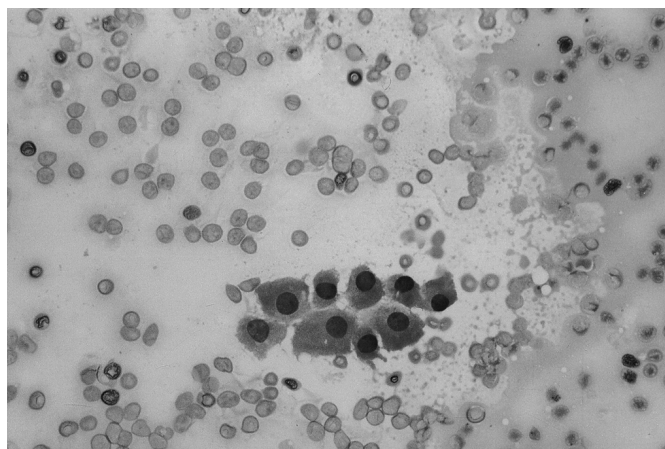


Fig. 1: FNAB tiroide: struttura microfollicolare costituita da cellule ossifile.

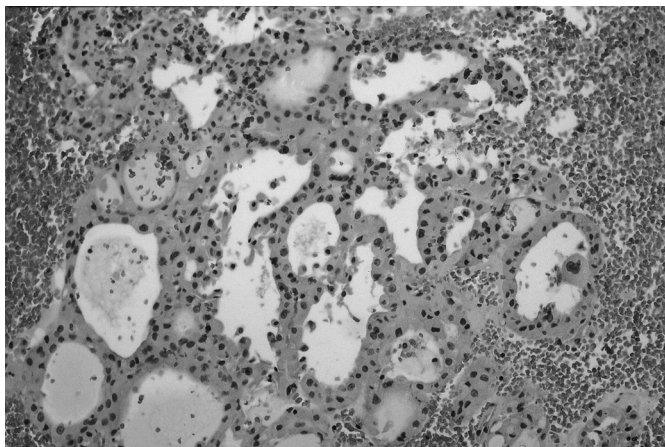


Fig. 2: Quadro morfologico di adenoma a cellule di Hurthle.

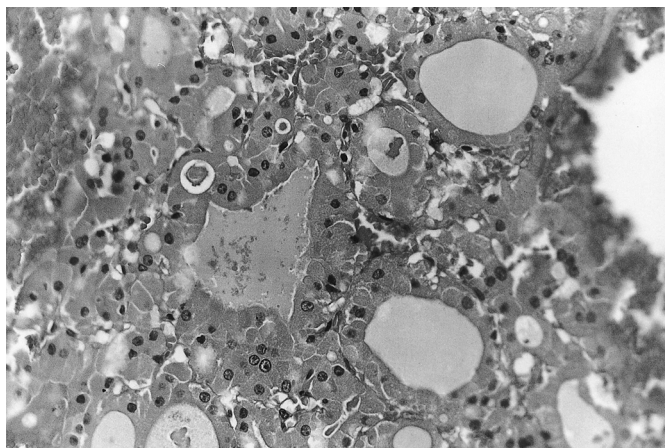


Fig. 3: Quadro di adenoma a cellule di Hurthle.



Fig. 4: Campione di tiroidectomia:quadro macroscopico di gozzo multinodulare.

riservato ai ventisei casi esaminati era di loboistmectomia per sedici di essi e di tiroidectomia totale per gli altri dieci data la concomitante presenza di tireopatia. La tiroidectomia totale d'embleè è stata una procedura chirurgica preferita in corso d'intervento chirurgico in seguito alle valutazioni macroscopiche ghiandolari e dimensionali dei noduli (Fig. 4). I ventisei casi trattati rientravano, quindi, in un protocollo di follow-up che comprendeva un controllo chirurgico associato ad ecografia tiroidea e dosaggio ormonale a scadenza di tre mesi, sei mesi e infine dodici mesi. Tutti i ventisei casi descritti venivano sottoposti, successivamente, a terapia ormonale soppressiva.

Discussione

Le neoplasie tiroidee a cellule di Hurthle costituiscono 1,5-10% dei tumori tiroidei (8). Non è stato ancora del tutto definito per tali patologie un iter diagnostico e terapeutico specifico, in quanto non sempre l'istomorfologia dei casi studiati consente di differenziare con certezza i noduli benigni da quelli maligni (37). Infatti, nonostante i progressi della biologia molecolare, la certezza diagnostica è assicurata solo dall'esame istologico definitivo. Nei tumori a cellule di Hurthle, la lobectomia totale e l'istmectomia rappresentano il trattamento di scelta, essendo impossibile prima dell'intervento una diagnosi di certezza; inoltre, in caso di carcinoma, bisognerebbe associare la linfadenectomia per ridurre il rischio di recidive locali. La sopravvivenza a lungo termine non è tuttavia tanto influenzata dalla scelta operatoria, quanto da un adeguato e protratto follow-up e da altre variabili prognostiche come infiltrazione della capsula e pattern di crescita.

L'esame FNAB, (15, 23, 30, 39) nonostante in molti ne sostengano l'utilità nella diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma a cellule di Hurthle (28), non con-

sente di fare diagnosi certa di natura ma permette solo di identificare la presenza della tipica cellula di Hurthle; il nodulo a cellule di Hurthle non possiede caratteristiche cliniche ed istomorfologiche tipiche da distinguerlo dalle altre tireopatie nodulari. Tuttavia recenti studi hanno dimostrato che è possibile stabilire dei criteri per migliorare la specificità dell'agoaspirato senza perdere in sensibilità. In particolare, sui noduli carcinomatosi a cellule di Hurthle, si possono tenere presenti alcuni aspetti: predominanza o meno di cellule ossifile; grado di displasia sia su cellule piccole (con diametro citoplasmatico più piccolo di circa 2 volte il diametro nucleare) sia su grandi cellule (con diametro il doppio quello nucleare, con nucleoli grandi e disposizione nucleare irregolare, con fusione nucleare); disgregazione cellulare.

Le neoplasie a cellule di Hurthle si possono presentare in modo silente dal punto di vista clinico o manifestarsi con un rapido aumento del volume ghiandolare in toto o direttamente con metastasi laterocervicali e a distanza entro 3-15 anni dall'intervento chirurgico. È quindi necessario, considerata la storia clinica di questo tipo di tumori, effettuare un prolungato follow-up.

L'esame istopatologico, per la lenta evoluzione metastatica, ha dato affidabilità molto alta nella diagnosi definitiva, anche se dai casi riportati in letteratura è emerso che alcuni noduli ritenuti benigni all'esame istologico hanno poi avuto un comportamento maligno (2, 13). Questi eventi si sono avuti soprattutto per noduli di dimensione superiori a 2 cm (1, 17). Alcune indagini su noduli maligni hanno evidenziato un corredo aneuploide, tuttavia l'aneuploidia è stata anche dimostrata in minima percentuale (20%) nelle lesioni benigne (31, 40, 41).

Nell'ambito delle patologie tumorali tiroidee, è quindi riconosciuta, non solo per le varianti a cellule di Hurthle, la difficoltà di diagnosi differenziale tra le varie forme e nell'ambito delle stesse varianti istologiche tra le forme adenomatose e quelle carcinomatose; d'altronde se lo studio immunogenetico può rappresentare un importante sistema classificativo, tuttavia lo stesso sottolinea spesso la complessità cellulare di questi tumori che spesso riconoscono eventi genetici in comune.

Nella diagnosi differenziale dei tumori a cellule ossifile, problema non da poco per clinici e patologi, possono essere utili tecniche di diagnostica genetica che mirino all'identificazione di marcatori cellulari. Alcune proteine al esempio come le lectine, galectina-1 e galectina-3, sono implicate nella regolazione della crescita cellulare, differenziazione e trasformazione dei tumori tiroidei (27). L'evidenza della galectina-3, più espressa nei carcinomi, può essere utile come marker molecolare nella definizione di adenoma o carcinoma a cellule di Hurthle.

I tumori a cellule ossifile sono classificati come varianti delle forme follicolari, ma possiedono degli aspetti clinico-patologici distinti. Sono comuni le aberrazioni cromosomiche le cui alterazioni si correlano a particolari comportamenti neoplastici e sono diversamente rappre-

sentate nei diversi stadi, correlandosi comunque a rischio di recidiva; sono frequenti anche le mutazioni somatiche, sia puntiformi che come larghe delezioni del DNA mitocondriale specie a carico dei geni per l'ATPasi (26). Si comprende come markers molecolari associati a diversi livelli prognostici giochino un ruolo importante nel determinismo dell'espressività clinica dei diversi tipi tumorali a cellule di Hurthle. I marker biologici più frequentemente utilizzati sono p53, mdm-2, p21, Bcl-2, cyclinD1, Ki-67 (38). Il tessuto tiroideo normale di solito possiede un pattern molecolare tipico: p53 (-), p21 (-), cyclin d1 (-) e Bcl-2 (-). Il Ki-67 o indice proliferativo altamente espresso è associato a forme aggressive di carcinoma a cellule di Hurthle e, quindi, a ridotto tempo libero da malattia e a ridotta sopravvivenza. Il tentativo basato sull'analisi della ploidia nucleare e sullo studio degli oncogeni condotto su elementi cellulari ottenuti in fase pre-operatoria (20, 25) potrebbe essere un sistema per ottenere informazioni utili per una corretta impostazione della terapia. Grazie allo sviluppo delle nuove tecniche molecolari, sono stati anche identificati nuovi criteri classificativi che, basandosi sulle caratteristiche istologiche e cellulari, hanno permesso di identificare forme adenomatose a cellule di Hurthle, forme carcinomatose ad aspetto follicolare e forme carcinomatose ad aspetto papillare, suddividendo le forme maligne in due distinti gruppi biologici (3).

I criteri istopatologici per predire il comportamento biologico dei carcinomi a cellule di Hurthle, correlando i parametri morfologici con aspetti clinici, si basano sull'evidenza del tipo di crescita cellulare, sull'invasione capsulare e vascolare (24); in base a questi parametri, si possono distinguere carcinomi a comportamento minimamente invasivo (un focus di invasione vascolare intra o extracapsulare; un focus di invasione capsulare completo), carcinomi più aggressivi (più foci di invasione vascolare) e carcinomi a comportamento maligno incerto (crescita solida, invasione capsulare incompleta, non invasione vascolare). Questi aspetti istomorfologici sono correlati al comportamento clinico e prognostico; infatti le forme più aggressive si correlano a maggiore rischio di recidiva, ad aspettative di vita minori, a maggiore interessamento linfonodale metastatico e spesso extratiroideo. Nel trattamento, pertanto, di questi tipi di tumori, bisogna tener presente vari parametri prima di effettuare un intervento mirato e attualmente molte sono le controversie esistenti nella scelta chirurgica. Alcuni Autori (1, 9) affermano, data l'impossibilità a stabilire con certezza la natura della lesione, che tutti i noduli a cellule di Hurthle devono essere trattati con tiroidectomia totale data anche la multicentricità del tumore (14-18%) associata a linfoadenectomia laterocervicale solo in caso di metastasi linfonodali evidenziabili all'esame ecografico preoperatorio.

La loboistmectomia, pur essendo considerato di minima, consente una buona radicalità oncologica, avendo già osservato che una procedura chirurgica aggressiva non riduce l'incidenza di metastasi a distanza (9).

I nostri pazienti in caso di noduli monolobari sono stati trattati con una loboistmectomia; in caso di multicentricità o di altra concomitante tireopatia eterolobare i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale in accordo con altri Autori (32) che hanno proposto tale intervento per quelle forme definite "francamente maligne" mentre per quelle "francamente benigne" monolobari hanno ritenuto sufficiente una loboistmectomia.

Molto importante è il controllo periodico a distanza dei pazienti, considerato che anche a distanza di 3-15 anni dopo l'intervento chirurgico sono state riscontrate recidive locali, metastasi linfonodali locoregionali e localizzazioni a distanza. La radioterapia con I131 deve essere effettuata data la possibilità di captazione del radioiodio che tali neoplasie mostrano (29). La radioterapia può inoltre essere utilizzata come terapia palliativa in caso di manifestazioni metastatiche sintomatiche, per controllare le recidive e per prevenire le ricadute in caso di malattia avanzata, oltre a consentirci di ottimizzare il follow-up eradicando residui tiroidei non ablati in corso di loboistmectomia o tiroidectomia totale (12).

Conclusioni

Le neoplasie a cellule di Hurthle propongono ancora oggi problemi di ordine interpretativo, essendo non sempre agevole la distinzione tra forme benigne e maligne. Al momento attuale il perfezionamento delle metodiche diagnostiche ci consente di eseguire una idonea condotta terapeutica. Si ritiene necessario eseguire una tiroidectomia totale integrata con terapia radiometabolica con I131 per quei tumori pluricentrici "francamente maligni" e la loboistmectomia per i noduli neoplastici "francamente benigni". La linfoadenectomia è indicata solo in presenza di linfoadenopatia metastatica accertata; a questo riguardo, può essere utile integrare l'intervento con una tecnica di sampling del linfonodo sentinella, la cui valutazione può aggiungere informazioni stadialive e terapeutiche, tecnica che rappresenterà la prossima logica tappa evolutiva nel management chirurgico nei tumori a cellule di Hurthle della tiroide (19).

Nella valutazione prognostica, si può già ritenere che la sopravvivenza totale in caso di carcinoma cellule di Hurthle è simile alle forme follicolari agli stadi comparabili; l'età, il sesso, le maggiori dimensioni della massa sostanzialmente diminuiscono la sopravvivenza così come lo stadio, l'invasione extraghiandolare, la multifocalità, l'interessamento linfonodale (4, 22).

Riassunto

Le neoplasie a cellule di Hurthle sono forme rare di tumori tiroidei, rappresentandone circa il 1,5-10% di tutte le tipologie. I noduli neoplastici sono clinicamente indistinguibili da altre tireopatie nodulari e non sempre

l'istomorfologia permette di differenziare con certezza i noduli benigni da quelli maligni. Gli Autori eseguono la tiroidectomia totale per i "carcinomi" a cellule di Hurthle e la loboistmectomia per gli "adenomi".

Parole chiave: Tumori della tiroide-Neoplasie a cellule di Hurthle-Terapia chirurgica.

Bibliografia

- 1) Arganini M., Behar R., Wu T.C., Straus F., Mc Cormick M., De groot L.J., Kaplan E.L.: *Hurthle cell tumors: a twenty-five year experience*. Surgery, 1986 100:1108.
- 2) Auteliano F., Spagnoli L.G., Santeusano G., Villaschi S., Auteliano M.: *Riflessioni critiche sul carcinoma differenziato della tiroide: difficoltà, dubbi e problemi diagnostico-differenziali*. Ann Ital Chir, 1989, 60:267-281.
- 3) Belchetz G. et al: *Hurthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system*. Arch Otolaryn Head Neck Surg, 2002, 128:237-240.
- 4) Bhattacharyya N.: *Survival and prognosis in Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland*. Arch Otol Head Neck Surg, 2003, 129:207-210.
- 5) Bodoni M., De Cesare A., Cangemi V., Fiori E., Galati G., Giovagnoli M.R., Izzo L., Cimitan A., Meucci M., Cavallaio A.: *Hurthle cell tumors of the thyroid gland. Personal experience and review of literature*. Anticancer Res, 2002, 22:3579-3582.
- 6) Bronner M.P., Li Volsi V.A.: *Oxyphilic (Askanazy) Hurthle cell tumor of the thyroid microscopic features predict biologic behavior*. Surg Pathol, 1988, 1:137.
- 7) Bruni F. et al: *Hurthle cell tumor of the thyroid gland*. J Clin Pathol, 1987, 88:528.
- 8) Cannizzaro M., Fiorenza G., Garofano L., De Maria A., Cavallaio N., Pulvirenti A., Veroux P.F.: *Le neoplasie tiroidee a cellule di Hurthle: un enigma clinico*. Ann Ital Chir, 1999, IXX,4.
- 9) Carcangiu M.L., Bianchi S., Savino D., Voynick I.M., Rosai J.: *The follicular Hurthle cell tumors of thyroid gland*. Cancer, 1991, 68.
- 10) Dahl L.D., Myssiorek D., Heller K.S.: *Hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Laryngoscope, 2002, 112:2178-2180.
- 11) Erickson L.A., Jin L., Goellner J.R. et al: *Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Mod Pathol, 2000, 13:186-192.
- 12) Foote R.L. et al: *Is there a role for radiation therapy in the management of hurthle cell carcinoma?* Int J Rad Onc Biol Phys, 2003, 56:1067-1072.
- 13) Gosain A.K., Clark O.K.: *Hurthle cell neoplasm*. Arch Surg, 1984, 119:515.
- 14) Guadagni S., Francavilla S., Agnifili A., de Bernardinis G., Mariani G., Carboni M.: *Hurthle cell adenomas of thyroid in 32 consecutive cases*. J R Coll Surg Edinb, 1996, 41:246.
- 15) Hawasli A., Rizzo P., Khoury H., McCaffrey J.L.: *Can fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule help in determining the extent of surgery in follicular and Hurthle cell neoplasms at a community teaching institution?* Am Surg, 2002, 68:907-910.
- 16) Hoos A., Stojadinovic A., Singh B. Et al: *Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of thyroid gland analyzed via tissue microarrays*. Am J Pathol, 2002, 160:175-183.
- 17) Janser J.C., Solis C., Rodier J.F., Ghassia J.P.: *Les cancers oncocytes de la thyroid*. Cancers a cellules de Hurthle. Chirurgie, 1996, 121:28.
- 18) Jonson T.L. et al: *Hurthle cell thyroid tumor: an immunohistochemical study*. Cancer, 1987, 59:107.
- 19) Johnson L.W., Sehon J., Li B.D.: *Potential utility of sentinel node biopsy in the original surgical assessment of Hurthle cell tumors of the thyroid: 23-year institutional review of Hurthle cell neoplasms*. J Surg Oncol, 1999, 70:100-102.
- 20) Kaur A., Jayaram G.: *Thyroid tumors: cytomorphology of Hurthle cell tumors, including an uncommon papillary variant*. Diagn Cytopathol, 1993, 9:135.
- 21) Lazzi S., Spina D., Als C., Tosi P. et al: *Oncocytic (Hurthle cell) tumors of thyroid: distinct growth patterns compared with clinicopathological features*. Thyroid, 1999, 9:97-103.
- 22) Lopez-Penabad L. Et al: *Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Cancer, 2003, 97:1186-1194.
- 23) Mai D.D., Mai K.T., Shamji F.M.: *Fine needle aspiration biopsy of anaaplastic thyroid carcinoma developing from a Hurthle cell tumor: a case report*. Acta Cytol, 2001, 45:761-764.
- 24) Mai K.T., Khanna P. et al: *Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, hurthle cell and papillary thyroid carcinoma*. Pathol, 2002, 34:239-244.
- 25) Masood S., Auguste L.J., Westerband A., Bellucco C., Valderama E., Attie J.: *Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hurthle cell carcinomas*. Am Surg, 1993, 166:366.
- 26) Maximo V., Soares P. Et al: *Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hurthle cell tumors*. Am J Pathol, 2002, 160:1857-1865.
- 27) Nascimento M.C., Bisi H., Alves V.A. et al: *Differential reactivity for galectin-3 in Hurthle cell adenomas and carcinomas*. End Pathol, 2001, 12:275-279.
- 28) Pambuccian S.E., Becker R.L. Jr, Ali S.Z., Savik K., Rosenthal D.L.: *Differential diagnosis of Hurthle cell neoplasms on fine needle aspirates. Can we do any better with morphometry?* Acta Cytol, 1997, 41:197.
- 29) Panconesi R., Perigli G., Mugnaini P., Bianchi S., Amorosi A., Pucciani F., Pantalone D., Bruno L., Cicchi P.: *Il carcinoma della tiroide a cellule di Hurthle*. Atti X Congr Naz S.I.E.C., 811, Cagliari, 30 sett-02 ott 1990.
- 30) Renshaw A.A.: *Hurthle cell carcinoma is a better standard than Hurthle cell neoplasm for fine-needle aspiration of the thyroid*. Cancer, 2002, 96:261-266.
- 31) Ryan J.J. et al: *Measurements in benign and malignant Hurthle cell tumors of the thyroid*. World J Surg, 1988, 12:482.
- 32) Rulli F., Muzi M., Lampugnani R., Sianesi M.: *Il trattamento chirurgico delle neoplasie a cellule di Hurthle*. Chirurgia, 1998, 11:190-194.
- 33) Sanders L.E., Silverman M.: *Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy*. Surgery, 1998, 124:967-974.
- 34) Stojadinovic A., Hoos A., Ghoosein R.A. et al: *Hurthle cell carcinoma: a 60-year experience*. Ann Surg Oncol, 2002, 9:197-203.
- 35) Thompson N.W., Dunn E.L., Batsakis J.G., Nishiyama R.H.: *Hurthle cell lesion of the thyroid gland*. Surg Gynecol Obstet, 1974, 139:555.
- 36) Tret'jakova M.S., Bussolanti J.: *Differential diagnosis of oxyphilic (Hurthle cell) adenomas and carcinomas of the thyroid*. Med Acad Advanc Med Educ, 194356, St-Petersburg.

- 37) Vadanovic S., Crepinko I., Smoje J.: *Morphologic diagnosis of Hurthle cell tumors of the thyroid gland*. Acta Cytol, 1993, 37:317.
- 38) Wada N., Duh Q.Y. et al: *Chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization in hurthle cell thyroid carcinomas are associated with tumor recurrence*. J Clin End Metab, 2002, 87:4595-4601.
- 39) Yang Y.J., Khurana K.K.: *Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hurthle cell lesions by fine-needle aspiration*. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125:1031-1035.
- 40) Zedenius J. Et al: *Follicular tumors of the thyroid gland: diagnosis, clinical aspect and nuclear DNA analysis*. World J Surg, 1992, 16:589.
- 41) Zedenius J. Et al: *Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors*. Thyroid, 1996, 6:1.

Autore corrispondente:

Dott.ssa Maria Giulia CRISTOFARO
Università degli Studi di Catanzaro
Cattedra di Chirurgia Generale
Dir.: Prof. Stefano Musella
Via T. Campanella, 115
88100 CATANZARO