

# Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde

## Thyroid oncocytic neoplasms

Raoudha Doghri<sup>1</sup>, Nadia Znaidi<sup>2,1</sup>, Ahlem Blel<sup>2,1</sup>, Raoudha Aloui<sup>2,1</sup>, Rym Lahyeni<sup>3,1</sup>, Memia Ben Salah<sup>3,1</sup>, Soumaya Rammeh<sup>2,1</sup>

1 : Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie

2 : Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Charles Nicolle de Tunis

3 : Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis

### R É S U M É

**Introduction :** Les tumeurs oncocytaires (TO) sont rares, représentant 3 à 10 % des tumeurs épithéliales de la thyroïde. Il est important d'individualiser ces TO étant donné la fréquence relativement élevée des carcinomes dans ce groupe : 30% contre 15% pour les lésions micro-vésiculaires de cytologie classique et l'agressivité des TO malignes due à leur faible captation iodée.

**Objectif :** Décrire les aspects anatomo-cliniques des tumeurs oncocytaires de la thyroïde.

**Méthodes :** Notre étude était rétrospective portant sur 99 cas de tumeurs oncocytaires de la thyroïde colligés au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis durant une période de 10 ans (2004-2014).

**Résultats :** Nous avons colligé 99 cas de tumeurs oncocytaires. Cette série comportait : 76 adénomes oncocytaires, 13 carcinomes papillaires oncocytaires, 7 carcinomes oncocytaires et 3 tumeurs de potentiel malin incertain (3%). La corrélation des données anatomo-cliniques aux catégories diagnostiques a permis de retrouver une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'architecture macrovésiculaire.

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les TO bénignes et malignes, en ce qui concerne, l'âge, l'échogénicité, la taille tumorale, l'aspect macroscopique, l'épaisseur de la capsule, le pourcentage de cellules oncocytaires et la présence d'une thyroïdite lymphocytaire associée.

**Conclusions :** Aux vues des données de la littérature et les constatations de notre étude il semble qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires à l'étape pré et per opératoire, à l'exception des atypies nucléaires de type papillaire pour les carcinomes papillaires oncocytaires.

### M o t s - c l é s

Tumeurs de la thyroïde, oncocytes, cellule de Hurthle

### S U M M A R Y

**Background:** Oncocytic tumors (OT) are rare, representing 3 to 10% of epithelial tumors of the thyroid. It is important to individualize these TO given the relatively high frequency of carcinomas in this group: 30% against 15% for micro-vesicular lesions of classical cytology and the aggressiveness of malignant OT due to their low iodine uptake.

**Aim:** The aim of our study was to describe the anatomo-clinical aspects of oncocytic tumors of the thyroid.

**Methods:** Our study was retrospective, realized on 99 cases of oncocytic thyroid tumors collected at the Anatomy and Pathology Cytology laboratory of Tunis Charles Nicolle Hospital during a 10-year period (2004-2014).

**Results:** Our series included: 76 oncocytic adenomas, 13 oncocytic papillary carcinomas, 7 oncocytic carcinomas and 3 tumors of uncertain malignant potential (3%). The correlation of the anatomo-clinical data with the diagnostic categories showed a statistically significant difference concerning the macrovesicular architecture.

We found no difference between benign and malignant TO, in relation to age, echogenicity, tumor size, macroscopic appearance, capsule thickness, percentage of oncocytic cells, and the presence of associated lymphocyte thyroiditis.

**Conclusions:** In view of the literature data and the findings of our study, it seems that there are no predictive factors for the malignancy of oncocytic tumors at the pre- and peroperative stage, with the exception of papillary-type nuclear atypia for Oncocytic papillary carcinoma.

### Key - words

Thyroid tumor, oncocytes, Hurthle cell

Les tumeurs oncocytaires (TO) sont rares, ne représentant que 3 à 10 % des tumeurs épithéliales de la thyroïde. Dans la classification OMS 2017, ces tumeurs ont été classées comme une entité à part entière pour le carcinome oncocytaire (anciennement dénommé carcinome vésiculaire variante oncocytaire) et l'adénome oncocytaire et comme une variante oncocytaire du carcinome papillaire de la thyroïde quand les atypies nucléaires du carcinome papillaire étaient observées(1). Le terme oncocytaire est purement descriptif et ne préjuge pas du caractère bénin ou malin de la lésion. En effet, si le diagnostic de lésion à cellules oncocytaires est facile, la bénignité ou la malignité de la lésion ne peut être affirmée par la cytologie. De plus, l'examen extemporané est peu performant dans le diagnostic des tumeurs oncocytaires et son résultat est souvent différé. Ainsi, le diagnostic de tumeur oncocytaire maligne n'est généralement posé qu'à l'étape de l'examen anatomopathologique définitif imposant la réalisation d'une totalisation thyroïdienne et d'un geste ganglionnaire complémentaires. Cette ré-intervention outre les risques anesthésiques et opératoires est souvent gênée pas des remaniements inflammatoires et fibreux cicatriciels secondaires à la première opération.

Il est important d'individualiser ces TO étant donné la fréquence relativement élevée des carcinomes dans ce groupe : 30% contre 15% pour les lésions micro-vésiculaires de cytologie classique (2) et l'agressivité des tumeurs oncocytaires malignes due à leur faible captation iodée (3). Le but de notre étude était de décrire les aspects anatomocliniques des tumeurs oncocytaires de la thyroïde.

## MÉTHODES

Notre étude était rétrospective portant sur 99 cas de tumeurs oncocytaires de la thyroïde colligés au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Charles Nicolle durant une période de 10 ans (2004-2014). Une relecture des lames de tous les cas dont le compte rendu comportait le terme « oncocytaire », a été réalisée.

Après relecture, nous avons inclus tous les cas de néoplasmes thyroïdiens comportant au moins 75% de cellules oncocytaires. Le recueil des données cliniques et para-cliniques a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. Pour chaque cas nous avons relevé les éléments cliniques et para-cliniques ainsi que les paramètres anatomopathologiques.

Les tumeurs ont été classées selon la classification OMS 2017 en tumeur oncocytaire bénigne (adénome oncocytaire), tumeur oncocytaire de pronostic malin incertain et en tumeurs oncocytaires malignes : carcinome papillaire variante oncocytaire (CPO) et carcinome oncocytaire (CO). Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel de Microsoft Office et

analysées au moyen du logiciel statistique pour les sciences sociales (SPSS).

## RÉSULTATS

Nous avons colligé 99 cas de tumeurs oncocytaires, représentant 3,3 % des prélèvements thyroïdiens reçus au cours de la même période. Cette série comportait : 76 adénomes oncocytaires (77%), 20 tumeurs oncocytaires malignes (20% dont 13 CPO et 7 CO) et 3 tumeurs de potentiel malin incertain (3%).

Il s'agissait de 86 femmes pour 13 hommes soit un sex ratio (H/F) de 0,15. En effet, 68/76 cas d'adénomes oncocytaires (87%) et 16/20 cas de TO malignes (80%) ont été diagnostiqués chez des femmes.

La moyenne d'âge de tous nos patients était de 49 ( $\pm 16$ ) ans avec des extrêmes de 18 et 83 ans. L'âge moyen des patients présentant une TO bénigne était de 49 ( $\pm 16$ ) ans et celui des patients présentant des TO malignes était de 50 ( $\pm 16$ ) ans. Tous les patients avaient consulté pour une tuméfaction cervicale antérieure. Des signes de compression associés à type de : dysphagie, dyspnée ou de dysphonie ; ont été observés dans 13 cas (19%). Il s'agissait de 2 TO malignes et 11 adénomes oncocytaires. Un cas de CO a été découvert à l'occasion de métastases osseuses révélatrices. Le bilan hormonal montrait une dysthyroïdie dans 5 cas d'adénomes oncocytaires (5%). Les données de l'échographie étaient disponibles uniquement pour 68 adénomes et 6 carcinomes. L'échogénicité des nodules a été comparée entre les groupes bénins et malins. Le taux d'isoechogénicité, d'hypoéchogénicité, et d'hyperéchogénicité étaient respectivement de 0.2 % versus 16 %, 50% versus 33%, 47% versus 50%. La taille moyenne des adénomes oncocytaires (31,8 mm) de notre étude était légèrement supérieure à celle des TO malignes (30,2 mm). La taille des tumeurs oncocytaires dépassaient 30 mm dans 38 adénomes (47%) et 5 TO malignes (24%). Ces dernières mesuraient moins de 10 mm dans 3 cas (15%). Il s'agissait de trois carcinomes papillaires variante oncocytaire. Une bonne limitation macroscopique a été observée dans tous les adénomes oncocytaires et 61% (11cas) des TO malignes ( $p < 0,001$ ). La sensibilité de l'examen extemporané dans le diagnostic des TO malignes était de 42 % et la spécificité était de 100%. Le taux de discordance entre le diagnostic extemporané et l'examen définitif était de 13% (11/83 cas). Il s'agissait exclusivement de faux négatifs correspondant à 4 cas où le résultat extemporané a conclu à la bénignité et où l'examen définitif a conclu à la malignité (3 carcinomes papillaires variante oncocytaire et un carcinome oncocytaire). A l'histologie définitive, les adénomes étaient encapsulés microscopiquement dans 74 cas (97%) avec une capsule épaisse dans 25 cas parmi 74 (34%) contre 40% des TO malignes ( $p < 0,001$ ).

Les carcinomes oncocytaires étaient encapsulés avec invasion minimale sans angioinvasion dans 2 cas (figure 1). Ils étaient encapsulés avec angioinvasion dans 2 cas. Une invasion massive a été observée seulement dans les deux cas restants. Les carcinomes papillaires variante oncocytaires étaient encapsulés dans 6 cas/14.

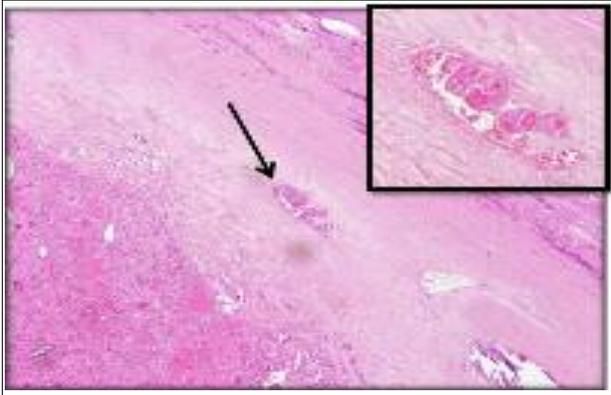


Figure 1: Carcinome oncocytaires: embole vasculaire intracapsulaire (HEx100 + HEx400).

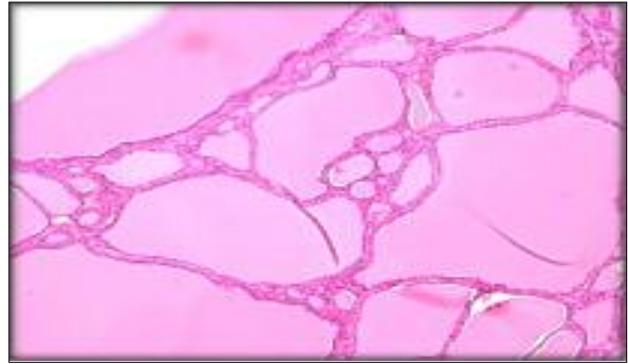


Figure 2 : Adénome oncocytaires: architecture macrovésiculaire (HEx250).

Une architecture macrovésiculaire sur plus de 30% de la tumeur a été observée dans 42 % (32 cas) des TO bénignes, versus 5% (un cas) des TO malignes ; cette différence était statistiquement significative (p=0,02) (figure 2). Le parenchyme adjacent comportait des lésions de thyroïdite lymphocytaire dans 15 (19%) d'adénomes oncocytaires et 4 (20%) des TO malignes.

Un microcarcinome papillaire associé a été retrouvé dans 3 cas d'adénomes oncocytaires (4%).

Les TO malignes étaient classés en stade pT1 dans 6 cas (30%), pT2 dans 7 cas (40%), pT3 dans 7 cas (30%). Des métastases ganglionnaires ont été retrouvées dans 3 cas répondant à des carcinomes papillaires variante oncocytaires.

Le traitement des adénomes consistait en une lobectomie emportant la tumeur dans 62 cas (82%) et une thyroïdectomie totale des autres 14 cas (18%). Une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire en un seul temps a été réalisée dans 11 (55%) TO malignes. Une totalisation avec curage en deux temps a été réalisée dans 5 cas dont le résultat extemporané a été différé. La corrélation des données anatomo-cliniques aux catégories diagnostiques a permis de retrouver une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'architecture macrovésiculaire (tableau 1).

Tableau 1 : Corrélation des données anatomo-cliniques aux catégories diagnostiques.

| Nombre                          |                          | TO bénigne<br>76 cas | TO maligne<br>20 cas          | p                    |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| <b>Age moyen</b>                |                          | <b>Adénomes</b>      | <b>6 cas : CO</b>             |                      |
| <b>Echogénicité</b>             |                          | <b>49 ans</b>        | <b>14 cas : CO papillaire</b> |                      |
|                                 | hyper                    | 47% (32/68)          | 50 ans                        | -                    |
|                                 | iso                      | 0,2% (2/68)          | 16% (1/6)                     | (NS)                 |
|                                 | hypo                     | 50% (34/68)          | 33% (2/6)                     | (NS)                 |
|                                 | Taille moyenne           |                      | 50% (3/6)                     |                      |
| <b>limitation macroscopique</b> |                          |                      |                               |                      |
|                                 | Bonne limitation         | 4,6% (3/65)          | 41% (7/17)                    | <0.001               |
| <b>Examen extemporané</b>       | bénin                    | 100% (68/68)         | 61 % (11/18)                  | -                    |
|                                 | ARAP                     | 47% (30/64)          | 21% (4/19)                    |                      |
|                                 | Malin                    | 53% (34/64)          | 36% (7/19)                    |                      |
|                                 | Sensibilité /Spécificité | 0% (0/64)            | 42% (8/19)                    | -                    |
|                                 | Bonne limitation         | Sen= 42%             | Spé= 100%                     | <0.001               |
|                                 | Capsule épaisse          | 97% (74/76)          | 40% (8/20)                    | (NS)                 |
| <b>Architecture</b>             | Microvésiculaire         | 38% (25/74)          | 62% (5/8)                     | -                    |
|                                 | Macrovésiculaire         | Adénomes             | <b>CO</b>                     | <b>CO papillaire</b> |
|                                 | Trabéculaire             | 13% (10/76)          | 50% (3/6)                     | 42%(6/14)            |
|                                 | Mixte                    | 42% (32/76)          | -                             | 7% (1/14)            |
|                                 | Papille                  | 9% (7/76)            | 16% (1/6)                     | 7% (1/14)            |
|                                 | >30% de macrovésicules   | 31% (24/76)          | 32% (2/6)                     | 14% (2/14)           |
| <b>Thyroïdite lymphocytaire</b> |                          | 0%                   | 0%                            | 28%(4/14)            |
|                                 |                          | 42% (32/76)          |                               | 5% (1/20)            |
|                                 |                          | 19% (15/76)          |                               | 20% (4/20)           |

---

## DISCUSSION

---

Les tumeurs oncocytaires ne représentent que 3 à 10 % des tumeurs épithéliales de la thyroïde. Selon la majorité des études, les TO bénignes sont plus fréquentes que les TO malignes représentant 56 à 84 % de l'ensemble des tumeurs oncocytaires. Les adénomes oncocytaires représentent près de 20 % des tumeurs bénignes de la thyroïde (3).

Les carcinomes oncocytaires anciennement dénommés carcinomes vésiculaires variante oncocytaire représentaient 20 à 25% des carcinomes vésiculaires (4). Nous avons comparé dans notre étude pour les 76 TO bénignes et les 20 TO malignes, différents éléments cliniques et anatomopathologiques qui permettraient de prédire la malignité avant l'étape du diagnostic anatomopathologique définitif.

Nous avons retrouvé une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'architecture. En effet, une architecture macrovésiculaire étendue sur plus de 30% de la tumeur a été plus fréquemment observée dans les TO bénignes (42%) que dans les TO malignes (5%) ; ( $p = 0.02$ ). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les TO bénignes et malignes, en ce qui concerne, l'âge, l'échogénicité, la taille tumorale, l'aspect macroscopique, l'épaisseur de la capsule, le pourcentage de cellules oncocytaires et la présence d'une thyroïdite lymphocytaire associée. Différentes études rapportent que les CO surviennent 10 ans plus tard que les AO, avec un âge moyen variant selon les études entre 60 et 72 ans versus de 51 à 55 ans (3). L'âge au delà de 50 ans était considéré comme facteur significatif prédictif de malignité dans de nombreuses études (3,5,6). Dans notre série, les TO malignes étaient observées au-delà de cinquante ans dans 80% des cas. Les TO sont plus fréquentes chez la femme aussi bien pour les carcinomes que pour les adénomes oncocytaires, avec un sex ratio de 0,14 (7). Cependant, le risque qu'une TO soit maligne est plus élevé chez l'homme que chez la femme (7).

Le diagnostic des TO est fait le plus souvent à l'occasion de la découverte d'un nodule solitaire de la thyroïde (2,8,9). Plus rarement il s'agit d'un goitre multi nodulaire simple ou associé à des signes de compression locorégionale à type de dysphagie ou de dyspnée (9). Elle peut aussi être révélée par des métastases ganglionnaires cervicales ou des métastases à distance pulmonaires ou osseuses (1,10). Un cas de a été découvert à l'occasion de métastases osseuses chez un de nos patients.

Pour le cas particuliers des néoplasies thyroïdiennes oncocytaires, les aspects échographiques peu étudiés ne sont pas spécifiques et les critères de malignité ne font pas l'unanimité (11). Le score d'élastographie récemment introduit pourrait contribuer à une meilleure caractérisation des néoplasies oncocytaires (12).

La prise de l'iode par les TO à la scintigraphie est inférieure à 10% vue la non avidité de ces tumeur à l' $^{131}$  (13). Les TO malignes sont hypofixantes à la scintigraphie, et les métastases peuvent ne pas être détectées ni traitées avec cette méthode (14). Le PET Scanner est d'un grand apport dans le diagnostic de récurrences des carcinomes oncocytaires (14). La cytoponction échoguidée des nodules thyroïdiens a accru le diagnostic préopératoire des tumeurs oncocytaires (15).

La limite de la cytoponction reste la distinction entre un adénome et un carcinome. Il n'est pas possible de différencier un adénome d'un carcinome oncocytaire sur la cytologie. Néanmoins, si des noyaux de type papillaire sont observés, le diagnostic de carcinome papillaire variante oncocytaire peut être posé (38). Un nodule thyroïdien solitaire, en dehors de tout contexte de thyroïdite, oncocytaire sur la cytologie doit être opéré. Le taux de malignité d'un nodule oncocytaire est évalué à près de 30-35% (16).

La recherche d'anomalies moléculaires sur matériel cytologique permettrait d'améliorer la sensibilité de la cytoponction thyroïdienne de 67% à 89% et la puissance diagnostique de 90 à 96% (17,18).

Selon la majorité des études, la taille représente un facteur fortement prédictif de malignité (2,3,5,19,20). La probabilité qu'une TO soit maligne augmente proportionnellement à la taille : 18% des nodules mesurant 2 à 4 cm sont malins versus 44 % pour ceux de plus de 4 cm (3). Contrairement aux données de la littérature, la taille moyenne des tumeurs oncocytaires bénignes (31,8 mm) de notre étude était légèrement supérieure à celle des TO malignes (30,1 mm). Ceci est expliqué par la présence de trois CPO mesurant moins de 10 mm. L'examen extemporané est peu performant dans le diagnostic de malignité des tumeurs oncocytaires et le résultat est souvent différé (21). Dans l'étude de Dahl et al, la sensibilité de l'examen extemporané pour le diagnostic de malignité d'un nodule oncocytaire était évaluée à 19% (22).

Le diagnostic de carcinome oncocytaires nécessite les mêmes critères que pour les carcinomes vésiculaires de forme classique : présence de signes d'invasion capsulaire et /ou vasculaire, avec là encore, distinction d'un stade encapsulé (avec invasion minime) et d'un stade largement invasif (1). Toutefois, les signes d'invasion peuvent être difficiles à apprécier, du fait de la fragilité des cellules oncocytaires montrant après cytoponction des remaniements nécrotiques.

Le diagnostic de CPO repose sur les mêmes critères diagnostiques que ceux utilisés dans les tumeurs non oncocytaires : présence de caractéristiques nucléaires nettes de type papillaire (1). Toutefois, les atypies nucléaires de type papillaire, sont fréquemment pris à tort pour des atypies non spécifiques associée aux oncocytes, du fait du caractère hyperchromatique et nucléolé du noyau des cellules oncocytaires (23).

Les marqueurs immunohistochimiques utiles au diagnostic de carcinome papillaire ou vésiculaire (HBME1, cytokératine 19, thyroperoxydase, Galectine3) fournissent des résultats décevants et souvent discordants dans les tumeurs oncocytaires (24).

Selon plusieurs séries, les TO malignes ; carcinome oncocytaire et carcinome papillaire variante oncocytaire, étaient jugées plus agressives que, leur homologue de forme classique avec des taux plus élevés de métastases ganglionnaires et d'envahissement extra-thyroïdien, une plus grande probabilité de récurrence locale et des taux de survie plus faibles (6). Dans l'étude de Lopez-Penabad *et al.*, (6) les COT sont pourvoyeurs de métastases ganglionnaires dans 25% des cas et de métastases à distance dans 18% des cas. La survie à 5 ans pour les TO malignes est dans la majorité des séries entre 50 et 70 % (25). L'étendue du geste opératoire a été longtemps débattue (25). Une lobectomie thyroïdienne initiale est préconisée par la majorité des équipes suivie d'une totalisation avec curage en cas d'un résultat extemporané

en faveur de la malignité, d'extension tumorale extrathyroïdienne et/ou adénopathies retrouvées en peropératoire ou si une TO maligne a été affirmée sur l'examen histologique définitif (9).

## CONCLUSIONS

Aux vues des données de la littérature et les constatations de notre étude il semble qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires à l'étape pré et per opératoire, à l'exception des atypies nucléaires de type papillaire pour les CPO. En perspective, les techniques de biologie moléculaire et les avancées en imagerie permettraient de résoudre une grande partie des problèmes diagnostiques et thérapeutiques des néoplasmes oncocytaires en vue d'une prise en charge adéquate d'emblée.

## REFERENCES

- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Fourth edition - WHO - 2017. WHO Classification of Tumours, Volume 10
- Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezic N, et al. Surgery for thyroid Hürthle cell tumours—a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(4):458-61.
- Zhang YW, Greenblatt DY, Repplinger D, Bargren A, Adler JT, Sippel RS, et al. Older age and larger tumor size predict malignancy in hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2842-6.
- Hanief MR, Igali L, Grama D. Hürthle cell carcinoma: diagnostic and therapeutic implications. *World J Surg Oncol.* 2004;2:27.
- Alaadeen DI, Khiyami A, McHenry CR. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hürthle cells: a dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery.* 2005;138(4):650-6.
- Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;97(5):1186-94.
- Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for « suspicious » category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):787-90.
- Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg.* 2008;195(4):457-62.
- Melck A, Bugis S, Baliski C, Irvine R, Anderson DW, Wilkins G, et al. Hemithyroidectomy: the preferred initial surgical approach for management of Hurthle cell neoplasm. *Am J Surg.* 2006;191(5):593-7.
- Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(3):230-4.
- Shawky M, Sakr M. Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates. *Indian J Surg.* 2016;78(1):41-8.
- Tuzun D, Ersoy R, Kilicizgan A, Kiyak Gu, Yalcin S, Cakir B. Elastasonography scoring and strain index of thyroid nodules with Hurthle cells. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(2):157-65.
- Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burrino L, Volterrani D, Vella A, et al. Hürthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998;39(5):822-5.
- Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HWD. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2006;47(8):1260-6.
- Chao T-C, Lin J-D, Chen M-F. Surgical treatment of Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg.* 2005;29(2):164-8.
- Bronner MP, Hamilton R, LiVolsi VA. Utility of frozen section analysis on follicular lesions of the thyroid. *Endocr Pathol.* 1994;5(3):154-61.
- Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggins J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-15.
- Bricaire-Dubreuil L. Anomalies moléculaires et cytoponction d'un nodule thyroïdien. *Corresp En MHDN.* 2012;16(7):182-9.
- Giorgadze TA, Shiina N, Baloch ZW, Tomaszewski JE, Gupta PK. Improved detection of amyloid in fat pad aspiration: an evaluation of Congo red stain by fluorescent microscopy. *Diagn Cytopathol.* 2004;31(5):300-6.
- Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DHY, Spiro RH, et al. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(2):197-203.
- Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hürthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(8):761-5.
- Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *The Laryngoscope.* 2002;112(12):2178-80.
- Mete O, Asa SL. Oncocytes, oxyphils, Hürthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol.* 2010;21(1):16-24.
- Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):295-309.
- Chen H, Udelsman. Hurthle cell adenoma and carcinoma. *Textbook of Endocrine Surgery 2nd ed.* Philadelphia. 2005. 123-128 p.