

갑상선의 Hürthle씨 세포 종양*

연세대학교 의과대학 외과학교실
정웅윤 · 김석주 · 박정수

= Abstract =

Hürthle Cell Tumor of the Thyroid

Woong Youn Chung, M.D., Suk Ju Kim, M.D., Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland is an uncommon, but potentially malignant lesion. However, in many instances, the malignant potential of the Hürthle cell neoplasm is very difficult to judge histologically. For this reason, the biologic behavior of this tumor and its optimal treatment have come under considerable debate in recent years. In order to review the clinicopathologic features of the Hürthle cell neoplasm and to determine its optimal treatment modalities, we studied 26 patients with pathological proof of Hürthle cell tumor from January 1987 to September 1997. We also performed an immunohistochemical study using the monoclonal antibodies against antigen CD34 for the angiogenic activity of this tumor and evaluated the differences of microvessel density(MVD) between benign and malignant tumors.

The age of the patients ranged from 1 to 71 years with a mean of 44.2 years. There were 6 males and 20 females(M : F=1 : 3.3). The accuracies of fine needle aspiration biopsy and frozen section were very low : 6.3% and 34.8%, respectively. There were 20 benign tumors and 6 malignant tumors(23.1%). All the malignant tumors were microinvasive(intermediate) type which had minimal capsular invasion and most of them(5 cases) were diagnosed postoperatively. Any specific clinicopathologic differences were not seen between benign and intermediate groups. Most of the cases had conservative surgeries(15 ipsilateral lobectomy-isthmusectomy, 7 subtotal thyroidectomy) while total thyroidectomy was performed in 4 cases. Of the cases with malignant tumor, 2 had ipsilateral lobectomy-isthmusectomy, 3 had subtotal thyroidectomy and the remaining 1 had total thyroidectomy.

Mean size of the tumors was 3.0 cm(0.1 - 8.5 cm) in the greatest diameter and multiple tumors were seen in 6 cases(23.1%). During the follow-up period, only one recurrence(3.8%) of benign tumor occurred but distant metastasis or cause-specific death was seen in the benign or intermediate groups.

Mean MVDs of the benign(n=13) and intermediate(n=6) groups were 121.7 ± 35.3 and 114.3 ± 31.7 , respectively and there was no statistical significance between them.

In conclusion, because of the low accuracies of fine needle aspiration biopsy and frozen

*본 논문의 요지는 1997년도 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연발표 되었음.

section for the Hürthle cell neoplasm, the extent of surgery could be individualized based on permanent pathologic examination ; Conservative surgery would be adequate for patients with benign or intermediate Hürthle cell neoplasm and total or near-total thyroidectomy for those with definite malignancy.

KEY WORDS : Hürthle cell neoplasm · Thyroid gland · Tumor angiogenic activity.

서 론

갑상선의 Hürthle씨 세포 종양은 상피세포에서 기원하는 전체 갑상선 종양의 3~10%를 차지하는 비교적 희귀한 고분화성 종양으로서¹⁾, 병리학적으로는 특징적인 Hürthle씨 세포가 50% 이상을 차지하는 피막성 단독 병소로 정의된다²⁾.

악성과 양성의 진단은 여포상 종양과 마찬가지로 피막 혹은 혈관침범 여부를 기준으로 하고 있으므로 수술 전 세침흡인검사 및 수술중 동결절편 조직검사의 진단율이 낮아 수술적 절제범위를 결정하는데 어려움이 많으며 현재까지 이에 대한 논란이 계속되고 있는 실정이다. 특히, 악성인 경우는 ¹³¹I 방사성 동위원소 치료에 대한 효과가 거의 없어 수술적 완전절제가 유일한 치료 방법으로 알려져 있으며 과거에는 양성 종양인 경우에도 재발 및 원격전이에 의한 사망에다 다수 보고된 바 있어 모두 적극적 술식이 갑상선 전절제술을 시행해야 한다는 주장들^{3,4)}이 있었다. 그러나 최근에는 악성종양인 경우에만 적극적인 술식을 실시하고 양성종양인 경우는 보존적인 술식을 실시한 후 지속적인 추적관찰을 시행해도 된다는 의견^{5,7)}이 보편화되어 있으며, 더 나아가 보존적 술식을 시행한 후 악성 종양으로 판명이 되더라도 현미경적으로 피막 혹은 혈관침범 소견이 미세한 경우는 완결 갑상선전절제술을 시행하지 않고 TSH 억제치료와 병행하여 지속적인 추적관찰만을 시행해도 된다는 주장들^{8,9)}이 대두되고 있다.

한편 일부에서는 악성 Hürthle씨 세포 종양이 WHO (World Health Organization)¹⁰⁾에서 여포상 갑상선암의 아종으로 분류되었지만 양측성 혹은 다발성 발생 빈도, 림프관 침범 전이, 재발 및 원격전이 등의 악성도가 여포상 암보다 높고 여포상 암과는 달리 방사성 동위원소에 대한 치료효과가 적으며, 최근 전자현미경적 세포 미세구조에 대한 연구¹⁾ 및 면역조직화학염색을 이용한

연구^{11,12)}에서 여포상 암과의 여러 가지 차이점이 밝혀짐에 따라 별개의 암종으로 구분하려는 시도들도 많이 대두되고 있다.

이에 본 저자들은 Hürthle씨 세포 종양 환자들의 임상 및 병리조직학적 고찰을 통해 종양의 특성 및 진단과 수술적 치료상의 문제점을 알아보고 적절한 치료방법을 제시하고자 하였으며, 아울러 Hürthle씨 세포 종양의 종양맥관형성도를 측정하여 양성과 악성의 감별 및 악성도의 예측에 유용한가를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1987년부터 1997년 9월까지 본원에서 갑상선 종양으로 수술을 받은 3668예 중 병리조직학적으로 Hürthle씨 세포 종양으로 진단된 26예를 대상으로 성별 및 연령분포, 증상, 진단수기에 따른 정확도, 수술방법, 수술후 합병증, 추적관찰 기간중 재발, 원격전이 및 사망율을 후향조사하였다.

진 예에 대한 병리학적 검색을 실시해 종양의 크기, 양측성 및 다발성, 병발 질환 등을 조사하였으며, 피막 혹은 혈관침범 소견의 유무에 따라 악성과 양성을 분류하였으며 악성 종양은 피막 및 혈관침범의 정도에 따라 미세침윤형(microinvasive type)과 광범위침윤형(widely invasive type)으로 분류하여 각 형태에 따른 임상양상 및 병리학적 차이를 조사하였다.

종양맥관형성도의 측정은 파라핀에 포매된 블록의 이용이 가능하였던 19예를 대상으로 하였다. 원발병소 종양조직 및 인접 정상조직을 포함하는 파라핀에 포매된 조직을 대상으로 CD34 항원에 대한 단클론항체(Immunotech, MA, USA) 및 LSAB Kit(DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA)을 이용한 면역조직화학염색을 시행하였다.

조직절편 중 원발병소의 종양조직 및 인접 정상조직에서 갈색으로 염색된 미세혈관이 가장 많은 부위를 저

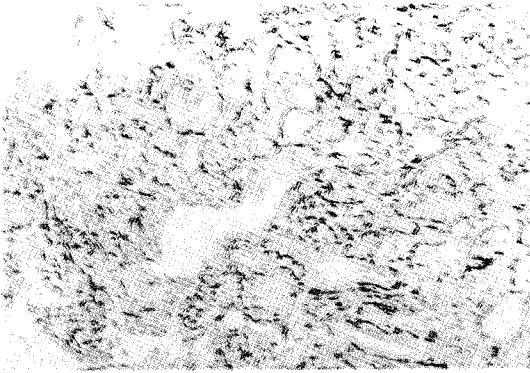


Fig. 1. Immunohistochemical staining for CD34 related Ag(X100). Microvessels are represented in red-brown colored clusters.

배율(40배 혹은 100배)의 현미경 시야에서 찾아 2명의 의사가 동의한 후 그 부위를 200배(0.785 mm² per field) 시야에서 혈관수를 측정하여 미세혈관밀도(microvessel density, MVD)로 표현하였다(Fig. 1).

통계분석은 nonparametric Mann-Whitney test를 이용하여 분류된 각 형태에 따라 판독된 종양맥관형성도가 차이가 있는지를 알아보았으며, 통계학적 유의 수준은 95% 이상($p < 0.05$)으로 정하였다.

결 과

남녀비는 1 : 3.3으로 각각 6명, 20명 이었으며, 평균 연령은 44.2세(1~71세)이었다. 전 예에서 방사선 조사의 기왕력은 없었으며, 주증상은 경부종괴가 촉진된 경우가 23예(88.5%)로 가장 많았고, 그외, 경부불편감 2예, 건강검진에서 우연히 발견된 경우가 1예 있었으며, 증상의 평균기간은 46.4개월(2주~30년)이었다. 수술전 세침흡입검사는 16예(61.5%)에서 시행되었으며, 이 중 1예(6.3%)만이 Hürthle씨 세포 종양으로 진단되었고, 8예(50.0%)는 여포상 종양으로, 2예(12.5%)는 유두상암으로, 5예(31.2%)는 악성세포가 없는 것으로만 보고되어 검사의 정확도가 매우 낮은 것으로 나타났다. 수술중 동결생검은 23예(88.5%)에서 시행되었는데, Hürthle씨 세포 종양으로 보고된 경우는 단지 8예(34.8%)이었으며, 여포상 종양으로 보고된 경우는 13예(56.5%), 선종양 종양으로 보고된 경우는 2예(8.7%)로서 검사의 정확도가 역시 낮은 것으로 나타났고, 특히 6예의 악성종양에 대한 위음성률은 83.3%(5/6)

이었으며, 위양성율도 75%(3/4)로 높게 나타났다. 수술은 동측엽 절제술 및 협부절제술을 15예(57.7%)에서, 아전절제술은 7예(26.9%), 전절제술은 단지 4예(14.4%)에서 시행되었는데, 이 중 악성종양 6예에 대한 수술은 양성종양으로 수술한 후 악성으로 재발된 1예에서는 완결 전절제술(completion total thyroidectomy)을 시행하였고, 그 외 동측엽 절제술 및 협부절제술(2예)과 아전절제술(3예)이 시행되었다.

종괴는 6예(2개 : 4예, 3개 : 1예, 4개 : 1예)가 다발성이었으며(23.1%), 나머지 20예는 단발성으로 모두 35개의 종괴가 관찰되었는데, 이 중 낭종형이 3예(8.6%), 낭종형과 고형의 혼합형이 12예(34.3%), 고형이 20예(57.6%)로 고형이 가장 많았으며, 종괴의 평균 크기는 3.04 cm(0.1~8.5 cm)이었다. 총 26예 중 피막과 혈관침윤의 소견이 없는 양성종양이 20예(76.9%), 악성종양이 6예(23.1%)이었는데 악성종양 5예가 수술 후에 확인되었고, 모두 국소적인 피막침윤만 있었던 미세침윤형(microinvasive type)이었으며(Fig. 2A, B) 임파선 전이소견도 없었다. 26예 중 다른 병소가 동반된



Fig. 2. Microscopic findings(H-E stain. A X100, B X100) : No capsular invasion was seen in the benign tumor (A). Focal capsular invasion was seen in microinvasive carcinoma(B).

Table 1. Clinicopathologic features of benign group and intermediate group

	Benign group	Intermediate group
Sex(M : F)	6 : 14	0 : 6
Mean Age(years)	44.1(1 - 71)	44.0(26 - 64)
Tumor size(cm)	3.0(0.1 - 8.5)	2.9(0.7 - 7.0)
Multiplicity	25.0%(5/20)	16.7%(1/6)
Disease duration (months)	48.7(1 - 360)	39.0(0.5 - 240)
Tumor nature (n=35)	14 solid, 11 mixed, 3 cystic	6 solid, 1 mixed
Concurrent thyroid disease	3 AH, 1 PC, 1 AH+PC	1 AH, 1 FC

AH : Adenomatous hyperplasia
 PC : Papillary carcinoma
 FC : Follicular carcinoma

경우는 7예(26.9%)로 선종양 종양 4예, 유두상암이 1예, 유두상암과 선종양 종양이 공존한 경우 1예, 여포상암과 선종양 종양이 공존한 경우가 1예에서 있었다. 또한 양성 종양과 미세침윤형 악성종양간의 임상 및 병리조직학적인 특별한 차이는 없었다(Table 1).

수술후 처음 1년은 3개월 간격으로, 그 이후에는 악성종양인 경우는 6개월 간격으로, 양성종양인 경우는 1년 간격으로 추적관찰하였으며, 악성종양인 경우는 모두 TSH 억제요법을 시행하였으며, ¹³¹I 방사성 동위원소 치료는 시행하지 않았다. 평균 추적기간은 35.1개월(1~126개월)이었으며, 악성종양인 경우에는 평균 25개월(10~45개월)이었다. 추적기간동안 원격전이 및 사망은 없었으나, 국소재발은 양성종양 1예(3.8%)에서 있었으며 악성종양에서는 없었다.

측정된 양성 종양(n=20)의 평균 미세혈관밀도(MVD)는 121±35.3(68~162) 이었으며, 미세침윤형 악성 종양(n=6)의 평균 미세혈관 밀도는 114.3±31.7(67~155)로 오히려 양성 종양에서 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.1).

고 찰

Hürthle씨 세포는 크기가 크고 polygonal 형태의 호산성 세포로서 다형적 과크롬성 핵과 미토콘드리아가 풍부해서 세포질이 과립적 호산성을 띠는 것이 특징인데³⁾ 이러한 세포들이 반드시 피막내에서 적어도 50% 이상을 점유하면서 단독 종물을 형성할 때 Hü

rthle씨 세포 종양으로 진단되는데 피막이 없는 경우에는 하시모토 감상선염, 그레이브스병, 선종양 종양 및 고분화 갑상선암에서도 Hürthle씨 세포가 존재할 수 있다²⁾.

Hürthle씨 세포 종양은 연령적으로 대개 40대 혹은 50대에서 호발하며 연령이 증가할수록 악성종양의 발생율이 높은 것으로 알려졌으며, 여성에서 호발하나 남성에서는 악성 종양의 발생 위험이 높은 것으로 되어있다. 또한 여러 연구에서 방사선 조사의 기왕력과 종양의 발생과의 연관성이 보고된 바 있는데 1986년 Arginini 등⁸⁾은 Hürthle씨 세포 종양 환자의 39%에서 방사선 조사의 기왕력이 있었다고 보고한 바 있다. 특히 방사선 조사의 기왕력이 있는 경우는 다발성, 양측성 종양발생의 빈도가 높아 갑상선 전절제술을 반드시 시행하는 것으로 되어있다. 종괴는 대부분 비기능성인 단독 갑상선 종양으로 발현되며 악성 종양의 빈도는 보고자에 따라 다르지만 대략 전체 Hürthle씨 세포종양의 5~60%로 보고되고 있는데 악성종양인 경우 대부분이 갑상선내에 국한되지만 약 11%에서 림프절 전이를, 15%에서 주로 골 및 폐로 원격전이를 하며⁹⁾ 드물지만 1989년 Shields¹⁴⁾의 보고나 1993년 Dutton과 Barbour¹⁵⁾의 보고에서와 같이 안구와 포도막으로도 전이 될 수 있다. 또한, 국소 진행암인 경우는 1993년 White와 Goddard¹⁶⁾가 보고한 바와 같이 상기도 폐쇄 등의 압박증세를 나타낼 수 있다. 본 연구에서는 평균 연령이 44.5세로 40대 이후가 15예(57.7%)로 높은 빈도를 보였고, 남녀비가 1 : 3.3으로 여성에 호발하였으며 대부분 종괴축적으로만 진단되었으나 전 예에서 방사선 조사의 기왕력은 없었고 악성종양 6예(23.1%) 모두 여성에서 발생하였다.

수술전 시행되는 세침흡인검사로서 검체로부터 균집을 이룬 특징적인 Hürthle씨 세포를 확인함으로써 Hürthle씨 세포 종양의 진단이 가능한 것으로 알려져 있으나 피막 혹은 혈관침윤의 소견을 확인할 수 있는 검체의 채취가 어려워 악성 및 양성종양의 감별은 매우 어려운 것으로 보고되고 있는데, 1987년 Goellner 등¹⁷⁾은 세침흡인검사 6300예에 대한 연구에서 Hürthle씨 세포 종양에 대한 세침흡인검사의 positive predictive value가 88% 이었다고 보고하였으며, 1993년 McIvor 등¹⁸⁾은 Hürthle씨 세포 종양에 대한 세침흡인검사의 민감도(sensitivity)는 83.8%, positive pred-

ictive value는 93%로 높았지만 악성 종양에 대한 정확도는 낮아 양성과 악성 종양의 감별에는 신뢰도가 떨어진다고 보고하였다. 따라서 양성과 악성 종양의 감별을 세포의 미세형태¹¹¹⁻¹²⁾, Oncogene의 발현¹⁹⁾ 및 DNA 이배수성(Aneuploidy)²⁰⁾에 따라 감별하려는 시도들이 있었으나 일부 양성 종양에서도 같은 형태로 나타날 수 있음이 확인되어 부적합한 것으로 밝혀졌다. 또한 Gundry 등⁴⁾과 Bondeson 등⁵⁾은 각각 2cm 이상의 종양 중 66%와 22%에서 악성 종양이었다고 보고하여 종양의 크기가 클수록 악성 종양일 가능성이 높다고 주장하였지만 이후 여러 연구에서 종괴의 크기와 악성종양과는 무관함이 밝혀진 바 있다. 수술중 통상적으로 시행되는 동결절편조직검사도 여포상암과 마찬가지로 양성과 악성의 구분, 또는 악성중 미세침윤형과 광범위 침윤형의 구분이 어려워 역시 진단적 가치가 적은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 악성과 양성 종양의 감별은 물론 Hürthle씨 세포 종양에 대한 세침흡입검사 및 동결절편조직검사의 정확도 초차도 각각 6.3%, 34.8%로 매우 낮아 진단적 가치가 적었음을 확인하였다. 이는 Hürthle씨 세포 종양에 대한 경험의 부족이라는 점을 감안하면 어느정도 개선될 것이라고 생각되지만 보다 정확한 검사방법을 찾으려는 노력도 필요할 것으로 생각된다.

결국, 적절한 수술적 치료를 위해서는 최종 병리결과에 의존할 수 밖에 없는데 과거에는 병리적 진단의 신뢰도조차 적어 수술범위의 결정에 많은 어려움이 있었다. 즉 피막 및 혈관 침습여부에 따라 양성 종양으로 진단된 경우에도 재발 및 원격전이로 사망하는 경우가 다수 보고되었는데 1974년 Tompson 등³⁾의 연구에는 25명의 양성 종양 환자의 75%에서 결국 악성종양으로 사망하게 되었다고 보고하여 Hürthle씨 세포 종양에 대한 병리학적 진단기준에 문제가 있다고 주장하였다. 그러나 이후에 보고된 1988년 Grant 등²¹⁾의 연구에서는 272예 중 단지 1예에서만 재발이 발생하였다고 보고하였으며 병리학적 진단기준상에 문제가 없음을 주장하였고, Carcangiu 등²²⁾은 152예에 대한 연구에서 양성군(benign group), 국소침윤소견만 보이는 중간군(interminate group), 광범위한 침윤을 보이는 악성군(malignant group)의 3군으로 분류하여 추적관찰한 결과 세군간의 치료성적이 분명한 차이를 보였다고 보고한 바 있다. 이는 병리학자별 견해 및 경험적 차이

등이 관여하였을 것으로 생각되지만 Hürthle씨 세포 종양이 여포상암과 생물학적으로 분명한 차이가 있음을 고려하면 악성위험도를 예측할 수 있는 새로운 예후인자에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 악성종양이 모두 중간군에 해당되었고 양성군 및 중간군간의 임상병리학적 차이는 없었으며, 비록 추적관찰기간이 적지만 단지 양성군 1예에서만 재발하였으며 그외 원격전이 및 사망한 경우는 없었다. 또한 새로운 위험인자로서 종양맥관형성도를 측정하여 두 군간의 차이를 알아보았지만 의의를 확인하지 못하였다.

비록 1985년 Samaan 등²³⁾이 폐전이된 7예의 악성 종양환자 중 4예에서 ¹³¹I 방사성 동위원소치료에 효과가 있었다고 보고되었지만 대부분의 악성 Hürthle씨 세포 종양에서 ¹³¹I 방사성 동위원소치료 및 항암약물치료에 효과가 없는 것으로 알려져 있기 때문에 유일한 치료방법은 적절한 수술적 절제이다. 특히 재발된 경우나 국소 진행된 경우에도 다른 치료방법의 효과가 적기 때문에 가능한 수술적 절제를 시행해야 하는데, 1992년 Sloan 등²⁴⁾은 종격동에 재발한 악성 종양 환자에 대한 광범위 절제술로 성공적으로 치료하였음을 보고하였으며 악성 Hürthle씨 세포 종양의 외과적 절제술의 필요성을 역설하였다. 따라서 적절한 수술적 치료를 위해 절제범위를 설정하여야 하는데 최근까지 이에 대한 논란이 계속되고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 과거에는 병리적 진단상의 문제 및 종양의 높은 악성도를 고려하여 모든 예에서 적극적 술식인 갑상선 전절제술을 시행해야 한다는 주장들이 많았다. 그러나 최근에는 많은 연구에서 악성종양인 경우에만 적극적인 술식을 실시하고 양성종양인 경우는 보존적인 술식을 실시한 후 지속적인 추적관찰을 시행해도 문제가 되지 않는다고 보고되고 있어 선택적인 수술범위 설정이 합리적으로 받아들여지고 있다. 특히 양성 종양인 경우도 수술후 지속적인 추적관찰이 필요한데 이는 1990년 McDonald 등²⁵⁾이 보고한 바와 같이 양성 종양에서 미분화암으로의 변성될 수 있는 가능성이 있기 때문이다. 또한 더욱 선택적인 개념으로 Arganini 등⁶⁾의 연구 및 Chen과 Udelsman⁹⁾이 언급한 바와 같이 보존적 술식을 시행한 후 악성 종양으로 판명이 되더라도 현미경적으로 피막 혹은 혈관침범 소견이 미세한 경우는 완결 갑상선절제술을 시행하지 않고 TSH 억제치료와 병행하여 지속적인 추적관찰만을 시행해도 된다는 경험적 주장들이

대두되고 있다. 아울러 림프절 절제의 범위도 수술적 갑상선절제의 범위설정의 선택적 개념과 마찬가지로 무조건적인 예방적 개념에서 선택적, 치료적인 개념으로 전환되고 있는 실정이다. 본 저자들도 중간군인 악성종양 6예 중 5예에서 보존적인 술식만을 시행한 후 TSH 억제치료와 병행하여 현재까지는 재발 및 원격전이 의 소견 없이 외래에서 추적관찰을 시행하고 있다.

결 론

Hürthle씨 세포종양은 대부분 세침흡인검사 및 동결절편조직검사를 이용한 악성에 대한 병리학적 진단이 힘들어, 악성종양인 경우 절제범위에 대한 결정이 수술 전 혹은 수술중에 이루어지기 어려우므로 새로운 진단 방법에 대한 연구가 반드시 필요하며, 수술범위의 설정은 최종 병리결과에 따라 양성종양 및 미세침윤형의 악성종양인 경우는 보존적인 술식을 시행하고, 광범위침윤형인 경우는 전절제술 혹은 근전절제술의 적극적인 술식 및 필요한 경우 림프절 광청술 등을 병행하여야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Gonzalez-Campora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E, Sanchez F, Galera H : *Hürthle cell and mitochondria-rich cell tumor : A clinicopathologic study. Cancer. 1986 ; 57 : 1154-1163*
- 2) Bronner MP, Clevenger CV, Edmondes PR : *Flow cytometric analysis of DNA content in Hürthle cell adenomas and carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol. 1988 ; 89 : 764-771*
- 3) Thompson NW, Batsakis JG : *Hürthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gyn Obst. 1974 ; 139 : 555-560*
- 4) Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R : *Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. Arch Surg. 1983 ; 118 : 529-532*
- 5) Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, Tiblin S : *Oxyphil tumors of the thyroid : Follow-up of 42 surgical cases. Ann Surg. 1981 ; 196 : 677-680*
- 6) Gosain AK, Klark OH : *Hürthle cell neoplasm : Malignant potential. Arch Surg. 1984 ; 119 : 515-519*
- 7) Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA : *Hürthle*

cell tumors of the thyroid gland : A clinico-pathologic review and long-term follow-up. JAMA. 1984 ; 251 : 3114-3117

- 8) Arganini M, Behar R, Wu T-C, Strauss II FH, McCormick MRM, De-Groot LJ, Kaplan EL : *Hürthle cell tumors : A twenty five years experience. Surgery. 1986 ; 100 : 1108-1114*
- 9) Chen H, Udelsman R : *Hürthle cell adenoma and carcinoma. Textbook of Endocrine Surgery. 1st ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 : 103-107*
- 10) Hedinger C, Sobin LH : *Histologic typing of the thyroid tumors. In : International Histological Classification Of Tumors. vol. 11. Geneva : World Health Organization. 1974 : 22*
- 11) Johnson TL, Llord RV, Burney RE, Thompson NW : *Hürthle cell thyroid tumors : An immunohistochemical study. Cancer. 1987 ; 59 : 107-112*
- 12) Davila RM, Bedrossian CWM, Silverberg AB : *Immunocytochemistry of the thyroid in surgical and cytological specimens. Arch Pathol Lab Med. 1988 ; 112 : 51-56*
- 13) Azadian A, Rosen IB, Walfish PG, Asa SL : *Management consideration in Hürthle cell carcinoma. Surgery. 1995 ; 118 : 711-715*
- 14) Shields JA : *Diagnosis and management of orbital tumors. Philadelphia : WB Saunders, 1989 : 307*
- 15) Dutton JD, Barbour HL : *Hürthle cell carcinoma metastatic to the uvea. Cancer. 1994 ; 73 : 163-167*
- 16) White SA, Goddard MJ : *Metastatic Hürthle cell tumour causing central airway obstruction. J Laryngol Oncol. 1993 ; 107 : 957-959*
- 17) Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA : *Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980-1986. Acta Cytol. 1987 ; 31 : 587-590*
- 18) McIvor NP, Freeman JL, Rosen I, Bedard YC : *Value of fine needle aspiration in the diagnosis of Hürthle cell neoplasms. Head & Neck. 1993 ; 15 : 335-341*
- 19) Scharck C, Fulton N, Jacoby RF, Westbrook CA, Straus II FH, Kaplan EL : *N-ras 61 oncogen mutation in Hürthle cell tumors. Surgery. 1990 ; 108 : 994-1000*
- 20) McLeod MK, Thompson NW, Hudson JL, Gaglio JA, Lloyd RV, Harness JK, Nishiyama R, Cheung SY : *Flow cytometric measurement of nuclear DNA and ploidy analysis in Hürthle cell neoplasm of the*

- thyroid. Arch Surg. 1988 ; 123 : 849-854*
- 21) Grant CS, Barr D, Goellner JR : *Benign Hürthle cell tumors of the thyroid : A diagnosis to be trusted? World J Surg. 1988 ; 12 : 488-456*
- 22) Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J : *Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. Cancer. 1991 ; 68 : 1944-1953*
- 23) Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S : *Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1983 ; 56 : 1131-1136*
- 24) Sloan DA, Vasconez HC, Weeks JA : *Mediastinal dissection and reconstruction for recurrent Hürthle cell carcinoma of the thyroid. Head & Neck. 1994 ; 16 : 64-71*
- 25) McDonald RJ, Wu SY, Jensen JL, Parker LN, Lyons KP, Moran EM, Bland WH : *Malignant transformation of a Hürthle cell tumor : Case report and survey of the literature. J Nucl Med. 1991 ; 32 : 1266-1269*