

Caso Clínico

Linfoma Não-Hodgkin da Tiróide: Enquadramento da Citologia Aspirativa no Diagnóstico, Caso Clínico



Catarina Roque^a, Filipa Serra^a, Hélder Simões^a, Catarina Saraiva^a, Clotilde Limbert^a, Carlos Vasconcelos^a,
Celina Afonso^b, F. Lima^b, António Galzerano^c, Sância Ramos^c

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^bServiço de Hematologia2, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^cServiço de Anatomia Patológica3, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 25 de janeiro de 2016

Aceite a 06 de setembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Linfoma

Neoplasias da Tiróide

Keywords:

Lymphoma

Thyroid Neoplasms

R E S U M O

O linfoma é etiologia rara entre as neoplasias que atingem a glândula tiróide e a tiróide é um local raro de ocorrência de linfomas extranodais. O linfoma da tiróide ocorre frequentemente em contexto de tiroidite linfocítica crónica, manifestando-se com o aparecimento de bócio ou agravamento do bócio preexistente, que ocorre de forma rápida e ocasionalmente agressiva, levando a sintomas compressivos e podendo comprometer a permeabilidade da via aérea.

O tratamento adequado implica conhecer o subtipo histológico de linfoma e o estadió da doença à apresentação. Estes fatores têm implicações no prognóstico, enfatizando a necessidade do diagnóstico ser estabelecido com brevidade, o que, tendo em conta a sobreposição das características citológicas com tiroidite linfocítica, nem sempre é linear.

Apresenta-se um caso de linfoma da tiróide, discutindo-se a apresentação clínica e os métodos auxiliares de diagnóstico.

Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma: Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis, Case Report

A B S T R A C T

Concerning the tumors that affect the thyroid gland, lymphoma is a rare entity. Likewise, the thyroid is a rare site for extranodal lymphoma occurrence. Thyroid lymphoma frequently arises in a lymphocytic thyroiditis background, presenting as a rapidly enlarging goiter, which is occasionally aggressive. It leads to compressive symptoms and may significantly compromise the airways.

Choosing the right treatment requires the identification of the lymphoma subtype and knowledge about the stage of the disease at diagnosis. These factors have prognostic implications, emphasizing the need of early and accurate diagnosis. Due to overlapping features of lymphoma with thyroiditis on cytological analysis, this is not always an easy task.

The authors report a case of thyroid lymphoma and discuss the clinical features and the utility of the available diagnostic tools.

Introdução

O linfoma primário da tiróide (LPT) é uma causa rara de malignidade, contribuindo na maioria das séries para 1-5% das

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: barreirosatarina@hotmail.com (Catarina Roque)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Rua da Junqueira, 126

1349-019 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.002>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

neoplasias tiroideias.^{1,2} O diagnóstico pode ser complexo, sendo por vezes necessário cirurgia para se estabelecer o diagnóstico definitivo. Embora a ecografia seja uma ferramenta útil na abordagem da patologia tiroideia nodular, não sendo conhecidas características 100% específicas de linfoma, o diagnóstico de LPT é clínico-patológico. No entanto, a apresentação clínica assemelha-se à do carcinoma anaplásico (CA) e por vezes, a citologia aspirativa por agulha fina não consegue claramente diferenciar estas duas entidades.³ Tal distinção é também muitas vezes difícil

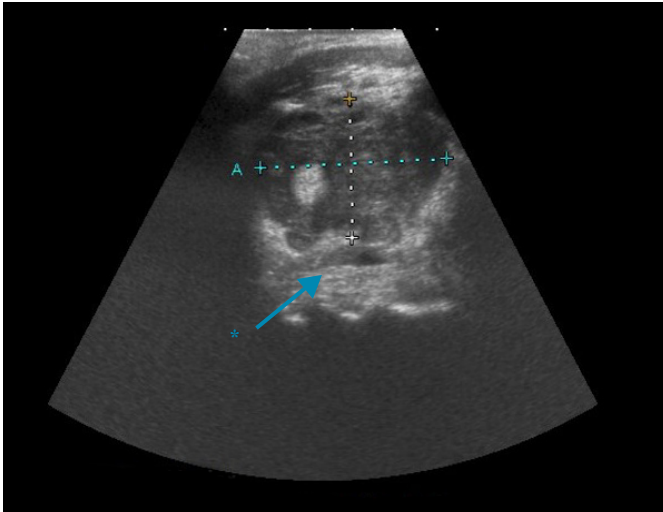


Figura 1. Ecografia do pescoço e glândula tiroideia sem avaliação por eco-Doppler. Confluência de nódulos, hipoeecogénicos, de margens mal definidas. Evidente hiperecogenicidade posterior (*seta).

no que respeita à tiroidite de Hashimoto (TH), entidade nosológica que coexiste frequentemente com o LPT. Estas dificuldades têm implicações nas atitudes médicas, pelo facto de se tratar de patologias com necessidades de abordagens distintas e com prognósticos muito diferentes, introduzindo-se cada vez mais a necessidade de utilizar técnicas como a citometria de fluxo e a biologia molecular.^{4,5}

O presente caso diz respeito a uma doente que apresentou massa cervical de crescimento rápido, associada a dificuldade respiratória e que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, tendo sido posteriormente internada no Serviço de Endocrinologia.

Caso Clínico

Doente do género feminino, com 83 anos de idade, leucodérmica e caucasiana, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com queixas de disфонia, disfagia e aumento do volume cervical, com três semanas de evolução. Na sua história pessoal referiu hipotireoidismo.

Ao exame objetivo evidenciava-se massa cervical com projeção anterior e lateral, de superfície lobulada, consistência pétreia, fixa aos tecidos adjacentes e dolorosa ao toque. Era visível distensão venosa jugular bilateral, mais marcada à direita e desenvolvia-se cianose facial que agravava progressivamente à medida que discursava. A disфонia e a dispneia, sem estridor, eram agravadas pelo decúbito dorsal e o sinal de Pemberton estava presente.

Foi realizada ecografia no SU que confirmou bócio com ecoestrutura marcadamente heterogénea e difusamente multinodular, de limites relativamente bem definidos, imóvel com a deglutição. No parênquima tiroideu era visível confluência de nódulos, hipoeecogénicos, discretamente vascularizados, com limites mal definidos, tornando difícil avaliar as suas dimensões individuais (Fig.s 1 e 2). Também se observava hiperecogenicidade posterior. Apresentava múltiplas e volumosas formações ganglionares, com critérios de adenopatia, bilateralmente, em todas as cadeias ganglionares cervicais, desde o nível Ia ao nível VI (e VII). Estas formações eram arredondadas, com diâmetros entre 10 e 20 mm, hipoeecogénicas e mostravam distorção arquitetural e vascularização central. As maiores, com 20 x 20 mm, comprimiam as veias jugulares, de forma mais marcada à direita.

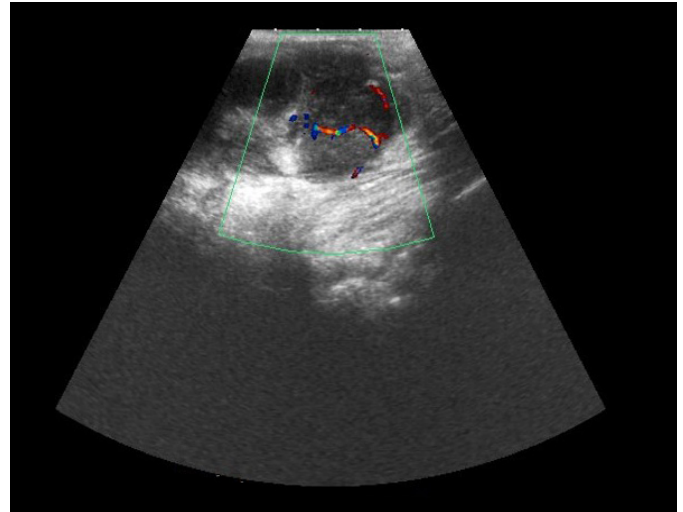


Figura 2. Ecografia do pescoço e glândula tiroideia com avaliação por eco-Doppler. Vascularização nodular ligeira.

Estes achados enquadravam-se no diagnóstico de carcinoma anaplásico, e com menor probabilidade no de processo linfoproliferativo.

A doente foi transferida para o Serviço de Endocrinologia e foram realizados exames complementares para confirmação do diagnóstico.

Na tomografia computadorizada de pescoço e tórax verificava-se perda do plano de clivagem da massa com as estruturas adjacentes (Fig.s 3 e 4). As múltiplas adenopatias visíveis, algumas com componente necrótico, dispunham-se em localização cervical (Fig. 5), mas também latero-traqueal direita. Não se visualizaram alterações do calibre traqueal nem esofágico.

Foi efetuada citologia aspirativa por agulha fina ecoguiada (CAAF-E), dirigida a nódulo pétreo no lobo esquerdo. Na lâmina, identificavam-se numerosos corpos linfoglandulares com população linfóide polimórfica, com centros germinativos e eram visíveis algumas células foliculares com transformação oncocítica, sem atipias nucleares - achados sugestivos de tiroidite linfocítica, pertencendo à categoria II da classificação de Bethesda (Fig. 6). Foi programada a repetição da citologia e ponderada a realização de biópsia, que a doente se negou a realizar. Deste modo, foi efetuada citologia aspirativa ganglionar esquerda a nível II, em que se identificaram corpos linfoglandulares com população polimór-

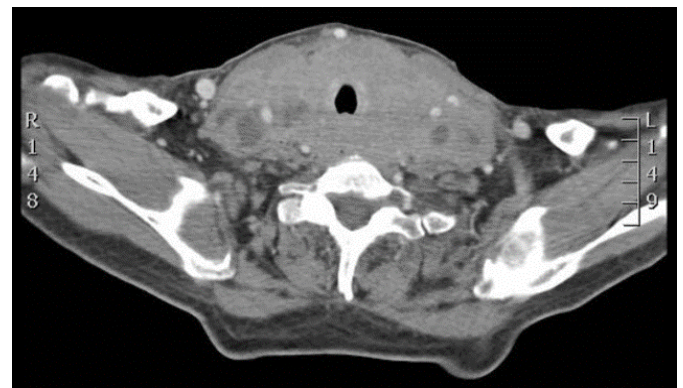


Figura 3. Tomografia computadorizada do pescoço, secção transversal. Marcado aumento dimensional da tireoide, com perda do plano de clivagem com o conglomerado adenopático e com as estruturas adjacentes. O calibre traqueal está mantido.

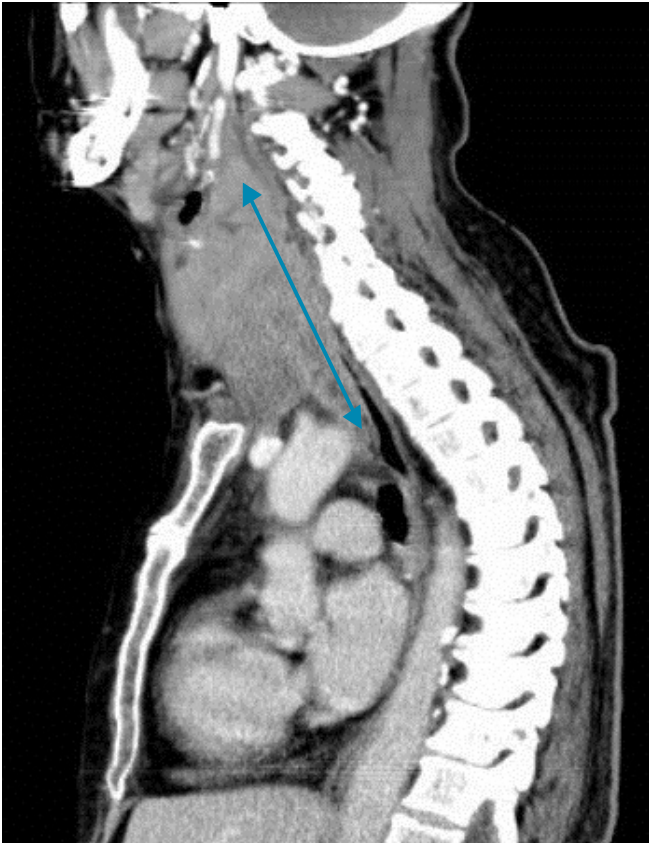


Figura 4. Tomografia computadorizada do pescoço, secção sagital. Glândula tiroideia de dimensões aumentadas e limites mal definidos. Estende-se desde o osso hióide até ao cruzamento dos troncos venosos braquiocefálicos, com 86 mm no plano longitudinal a este nível (seta).

fica de linfócitos, com células grandes e pequenas e presença de alguns centros germinativos (Fig. 7). A pesquisa de células neoplásicas do tipo epitelial, nomeadamente carcinoma anaplásico, resultou negativa. Assim, estes achados, embora não específicos, poderiam enquadrar-se no contexto de doença linfoproliferativa.

Planeou-se biópsia excisional do gânglio, que a doente novamente se negou a realizar. Era perceptível o agravamento das queixas compressivas, após 10 dias de internamento, tendo sido

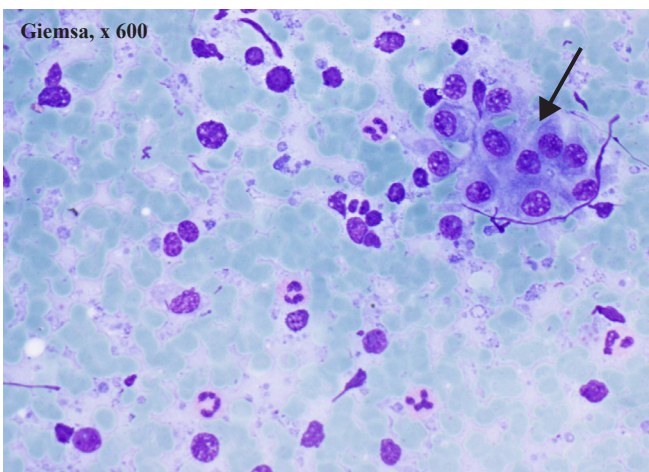


Figura 6. CAAF-E de nódulo da tiróide. População polimórfica de linfócitos e células oncócicas (seta).

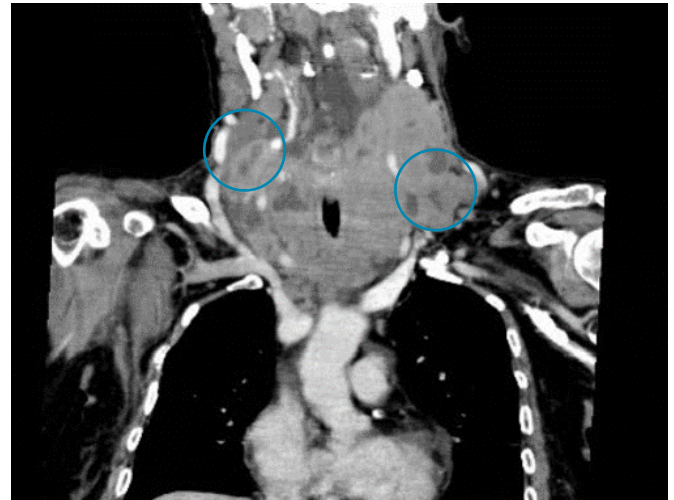


Figura 5. Tomografia computadorizada do pescoço, secção coronal. Volumosos conglomerados adenopáticos bilaterais. Múltiplos gânglios com necrose central. Destacam-se áreas nodulares sugestivas de conglomerados adenopáticos que fazem corpo com a glândula, à direita (nível III) com 26 x 16 mm e à esquerda (nível IV) com 36 x 23 mm.

medicada com prednisona 1 mg/kg/d com alívio.

Foi solicitada imunofenotipagem do aspirado ganglionar, tendo-se obtido o seguinte resultado: 8% células T, 89,2% de células B CD19+, CD20+ e CD10+ das quais 88% com fenótipo patológico, fenótipo sugestivo de linfoma de grandes células do tipo B. Ig e cadeias K e λ sem expressão.

Analicamente apresentava TSH 29,9 (0,46-4,68) μ U/mL, T4 livre 8 (10-28) pmol/L, anticorpos antitiroideus indetetáveis, LDH normal e beta-2-microglobulina 2,28 (0,7-1,8) mg/L.

A doente foi transferida para o Serviço de Hematologia onde efetuou o estadiamento, tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica em que não foram visualizadas adenopatias e biópsia de medula óssea que não revelou infiltração por linfoma. O estudo de sangue e medula para anomalias cromossómicas sem estimulação por mitogénios não mostrou metafases.

Com o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células do tipo B, em estágio de Ann-Arbor IIA, foi considerada IPI 4 (*International Prognostic Index*), tendo-se decidido realizar quimioterapia com protocolo de baixa intensidade

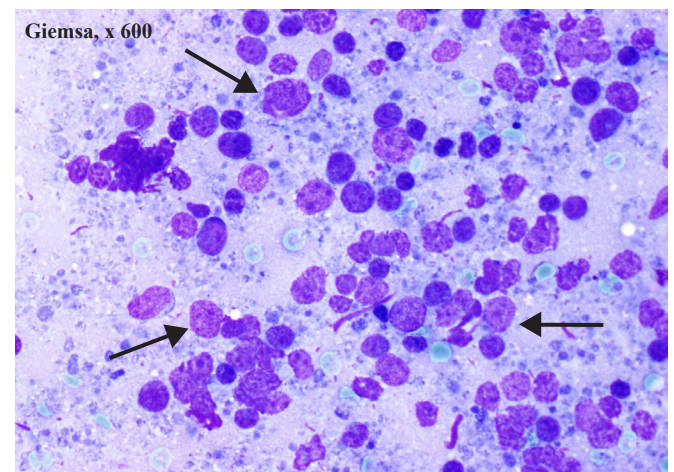


Figura 7. CAAF-E de gânglio linfático. Linfócitos em diferentes estádios maturativos, numerosas células linfóides grandes e atípicas (setas) e corpos linfoglandulares.

CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona). Após 2 ciclos, era evidente melhoria clínica significativa e marcada redução do volume tumoral. A doente recusou posteriormente novos ciclos de quimioterapia, com progressão da doença. Passados 5 meses, pelo risco elevado de asfíxia realizou ainda três ciclos com protocolo CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina e prednisolona), nesta altura apresentava conglomerados adenopáticos cervicais com 50 x 70 mm que reduziram após o terceiro ciclo. Abandonou novamente a quimioterapia, negando quaisquer cuidados, vindo a falecer dois meses depois.

Discussão

O linfoma primário da tiróide é uma causa rara de malignidade, contribuindo na maioria das séries para 1-5%^{1,2} das neoplasias tiroideias e para até 2% dos linfomas extranodais.⁶ Surge habitualmente num contexto de tiroidite linfocítica crónica autoimune, sendo este um fator clínico preditivo do diagnóstico.⁸ A incidência aumenta com a idade⁶ com apresentação típica a partir da sexta década de vida, preferencialmente atingindo o género feminino (1.8-8:1).^{3,7}

A glândula tiróide não possui tecido linfóide nativo. A infiltração por linfócitos surge em contexto patológico. Quando esta é inicialmente reativa, postula-se que por acumulação de mutações, poderá resultar eventualmente proliferação clonal, potencialmente levando a um variado espetro de subtipos histológicos de linfoma maligno, que podem evoluir entre si.^{7,8} Na glândula tiróide, os linfomas são quase exclusivamente do tipo não-Hodgkin e o subtipo mais comum é o linfoma difuso de grandes células do tipo B (LDGCB), contribuindo para mais de 50% dos casos.^{7,9} Embora sejam poucos os casos conhecidos de progressão de tiroidite crónica para LPT, estima-se que este ocorra nesse contexto em 60-90% das ocasiões.^{10,11}

O LPT geralmente apresenta-se como massa cervical anterior de crescimento rápido (dias a meses),¹¹ habitualmente 1-3 meses, condicionando sintomas compressivos como disfagia, disfonía, dispneia ou estridor. Numa minoria dos casos há queixas de dor. Os sintomas B estão habitualmente ausentes.⁹⁻¹² Tipicamente é palpável um bócio difuso ou nodular, de consistência dura, que pode ser pétreo, de contornos bem delimitáveis e superfície lisa. Linfadenopatia cervical pode estar presente, ser uni ou bilateral.

De forma semelhante, o CA contribui para 2% dos casos de neoplasia tiroideia, afeta predominantemente o género feminino e tem maior incidência a partir dos 60 anos de idade. A apresentação clínica é em tudo similar à do LPT, sendo mais frequente a associação de dor, o que ocorre em 1/3 dos casos.¹³

Na vigência de LPT, bioquimicamente verifica-se habitualmente eutiroidismo. Hipotiroidismo clínico ou subclínico, surge em cerca de 1/3 dos casos na maioria das séries.^{3,11,14,15} Anticorpos anti-tiroideus estão presentes em mais de 2/3 dos casos.¹⁵ A elevação do LDH sérico é reportada em quase 1/3 dos linfomas e associa-se a doença mais agressiva.¹⁶ Níveis de beta-2-microglobulina, também se têm mostrado elevados nestas situações clínicas e podem ser úteis a identificar recorrência.¹⁷ No caso do CA, hipotiroidismo é o achado mais comum.¹³

Na ecografia cervical observam-se alterações inespecíficas mas que podem favorecer a suspeita de LPT, tais como: ecoestrutura heterogénea, ecos posteriores acentuados, lesões não encapsuladas, marcadamente hipocogénicas que, no caso da variante nodular são bem delimitadas do parênquima não linfomatoso, mesmo que com margens irregulares e, na variante difusa, de margens mal definidas.^{15,18,19} O padrão de eco-Doppler é o de

marcada vascularização central, confinada às áreas hipocogénicas. Calcificações e pseudoquistos são ocorrências raras, e tais alterações favorecem o diagnóstico de carcinoma não diferenciado.¹⁹

Na avaliação citológica, o linfoma difuso de grandes células do tipo B apresenta-se como focos de populações relativamente homogéneas de linfócitos grandes e anormais.²⁰ Corpos linfoglandulares podem estar presentes.²¹ Em 1/3 dos casos podem coexistir características de linfoma MALT, em que predominam linfócitos de tamanho intermédio, folículos reativos e plasmócitos.¹¹ Contrastando, na TH observam-se linfócitos de tamanho pequeno, células de Hürthle e centros germinativos.

Classicamente, dada a especificidade relativamente baixa da CAAF, biópsia cirúrgica era necessária para diferenciar com fiabilidade TH de LPT e LPT de CA, já que linfoma de baixo grau pode assemelhar-se a TH e CA pode assemelhar-se a linfoma de alto grau. De acordo com o verificado em alguns trabalhos, a especificidade da CAAF para LPT teve, ao longo dos tempos, resultados tão variáveis como, a título de exemplo, 33%, 78%, 56%, 90%.^{3,14,21,22}

A CAAF é em muitos centros um meio de diagnóstico mais acessível e custo-eficaz que a biópsia, mas apresenta várias limitações que contribuem para a variabilidade da sua *performance*.²³

A possibilidade de combinar a imunofenotipagem (IFT) por citometria de fluxo e imunocitoquímica com a avaliação citológica, veio aumentar a especificidade da CAAF, reclassificando-a com fiabilidade diagnóstica. Esta associação confere à CAAF uma exatidão que se aproxima dos 80-100% encontrada nos estudos em linfomas nodais e extranodais a nível sistémico.²⁴⁻²⁶ No entanto, ainda assim, a exatidão do procedimento tem relativa variabilidade de acordo com as séries e varia em função do subtipo de linfoma. Numa pequena série a combinação de CAAF com IFT teve especificidade de 85,7% nos casos de LDGCB e de 40% nos casos de linfoma MALT, confirmados cirurgicamente.²⁷ A análise de amostras citológicas de linfomas de baixo grau resulta em elevadas taxas de falsos negativos pela similaridade e sobreposição dos achados com a TH e pela frequente coexistência destas patologias.

A identificação de formas monoclonais de cadeias de imunoglobulina por citometria de fluxo permite identificar tecido linfóide neoplásico.⁸ No entanto, a identificação de populações policlonais não exclui a presença de tumor,^{25,29,30} como representado no nosso caso clínico e no estudo publicado por Jeffers *et al.*²⁴

Sendo o diagnóstico de LPT clínico-patológico, é extremamente dependente da suspeita do clínico, da qualidade técnica da colheita da amostra e da experiência do citopatologista.

Massa cervical com crescimento rápido (2-3 meses), dimensões superiores a 5 cm, dispneia/disfonía e consistência dura, são os sinais/sintomas com maior fator preditivo.

Na citologia, população monótona de linfócitos é o mais sugestivo de LPT, no entanto, a identificação de linfócitos com dois tamanhos (grande e pequeno), neste contexto clínico, deve levantar a hipótese de LPT.²¹ A IFT é uma ferramenta útil, que permite distinguir populações linfocíticas reativas de neoplásicas, e em muitos casos, firmar o diagnóstico do subtipo de linfoma, fator de que a terapêutica adequada é dependente. Situações com clínica sugestiva de LPT em que a CAAF-IFT sugira TH, devem conduzir à realização de biópsia ecoguiada com agulha *tru-cut* ou biópsia cirúrgica, uma vez que biópsia e exame histopatológico permanecem o *gold-standard* para o diagnóstico e classificação do LPT.^{23,24}

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem à Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo pela bolsa concedida no âmbito do programa “Bolsas da SPEDM para apresentação de trabalhos científicos no Congresso Europeu de Tiroide”, em que este caso foi apresentado.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Livolsi V. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
2. Coşkun H, Bozboru A, Kapran Y, Erbil Y, Ozarmağan S. The incidence of primary thyroid lymphoma in thyroid malignancies. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004;12:11-5.
3. Sarinah B, Abdullah Noor H. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg.* 2010;33:20-4.
4. Coltrera MD. Primary T-cell lymphoma of thyroid. *Head Neck.* 1999;21:160-3.
5. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26:316-23.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29:252.
7. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:105-11.
8. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, Hudson GV, Harmer C, Bennett MH, et al. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma:

a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol.* 1994;6:300-4.

9. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, Hancock BW. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment center. *Int J Oncol.* 2012; 40:2075-80.
10. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol.* 2011; 153:236-43.
11. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:623-39.
12. Onal C, Li YX, Miller RC, Poortmans P, Constantinou N, Weber DC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol.* 2011;22:156-64.
13. Schlumberger MJ. Anaplastic thyroid carcinoma. *Orphanet encyclopedia.* 2004 [accessed May 2016] Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ATC.pdf>
14. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid.* 1993; 3:93-9.
15. Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, Kuma S, Fukata S, Morita S, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid.* 2006 ;16:983-7.
16. Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, Galieni P, Taruscio D, Frezza G, et al. Serum LDH concentration in non-Hodgkin's lymphomas. Relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features. *Acta Haematol.* 1984;72:231-8.
17. Cooper EH, Bunning R, Illingworth S, Späti B, Child JA. Serial measurement of beta2 microglobulin, acute phase reactant proteins and the ESR in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Biomedicine.* 1978;29:154-8.
18. Ishikawa H, Tamaki Y, Takahashi M, Higuchi K, Sakaino K, Nonaka T, et al. Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging. *Radiat Med.* 2002; 20:9-15.
19. Zhongqing W, Bin F, Ying X, Jintang L, Ping X. Primary thyroid lymphoma has different sonographic and color doppler features compared to nodular goiter. *J Ultrasound Med.* 2015; 34:317-23.
20. Morgen EK, Geddie W, Boerner S, Bailey D, Santos GC. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol.* 2010;63:129-33.
21. Nalini G, Raje N, Radhika S, Arvind R, Pinaki D, Anil B, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal.* 2005; 2:21.
22. Skarsgard ED, Connors JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg.* 1991;126:1199-203.
23. Siun W, Aoife JL, Denis E, Enda WM, Ruth SP. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist.* 2013; 18: 994-1003.
24. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol.* 1998;51:189-96.
25. Sneige N, Dekmezian R, El-Naggar A, Manning J. Cytomorphologic, immunocytochemical, and nucleic acid flow cytometric study of 50 lymph nodes by fine-needle aspiration. Comparison with results obtained by subsequent excisional biopsy. *Cancer.* 1991;67:1003-7.
26. Aleskow S, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3131-8.
27. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology.* 2001;12:257-63.
28. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1988;19:1315-26.
29. Pedro H, Horatiu O, Steven HK, Alexandra MH. Flow Cytometric Analysis of Surface Light Chain Expression Patterns in B-Cell Lymphomas Using Monoclonal and Polyclonal Antibodies. *Am J Clin Pathol.* 2001; 136:954-9.
30. Sean T, Thomas M, Thomas P. Utility of FNA as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-52.