

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 2(86), p. 87–91.

Klinikiniai ir diagnostiniai pirminės skydliaukės limfomos aspektai: literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas

Romena Laukienė^{1,2}
Karolina Misevičiūtė²
Donatas Jocius^{2,3}

Santrauka

Darbo tikslas. Nagrinėjant mokslinę literatūrą ir klinikinį atvejį atskleisti svarbiausius pirminės skydliaukės limfomos klinikos ir diagnostikos aspektus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros paieška „Medline“, „UpToDate“ medicininėse duomenų bazėse bei informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Paieškai vartojome raktažodžius: pirminė skydliaukės limfoma, plonos adatos biopsija, storos adatos biopsija, Bethesda citologija. Peržiūrėtos publikacijos nuo 2010 iki 2020 metų.

Klinikinis atvejis. Šiame straipsnyje pristatome 28 metų moters, kuri kreipėsi į šeimos gydytoją dėl staiga didėjančios kaklo apimties, diskomforto jausmo kakle, užkimimo, klinikinį atvejį. Įtarusi gerklų patologiją, šeimos gydytoja pacientę nusiuntė pas ausų, nosies, gerklės gydytoją. Diagnozuota gerklų edema, pacientė gydyta deksametazonu ir cefazolinu. Ligos eigai negerėjant ir progresuojant simptomams pacientė siūsta endokrinologo konsultacijos. Atlikus ultragarsinį kaklo tyrimą, rastas didelis skydliaukės mazgas su piktybiškumo požymiais. Atlikta plonos adatos aspiracinė punkcija, gautas citologinis tyrimo atsakymas – nenustatytos reikšmės folikulinio epitelio atipija, atlikta tiroidektomija. Galutinio histologinio tyrimo metu nustatyta pirminė difuzinė didelių B ląstelių skydliaukės limfoma. Atlikus vaizdinius tyrimus, rasti daugybiniai židiniai ekstralimfiniuose organuose, diagnozuota IV stadijos difuzinė pirminė didelių B ląstelių skydliaukės limfoma. Pacientei taikytas chemoterapinis gydymas.

Išvados. Pirminė skydliaukės limfoma yra reta patologija, susijusi su autoimuniniais ir genetiniais rizikos veiksniais. Svarbu kliniškai įtarti šią patologiją, kadangi įprastai atliekami instrumentiniai tyrimai ir auksinis skydliaukės mazgų diagnostikos standartas – plonos adatos aspiracinė punkcija – dažnai gali būti nepakankamai informatyvūs. Esant Bethesda III citologinei kategorijai, rekomenduojama kartoti ASP ar, esant aiškiems ultragarsiniams piktybiškumo požymiams, atlikti tiroidektomiją. Kliniškai įtarus skydliaukės limfomą, galutinei diagnozei ir papildomiems imunohistocheminiams tyrimams rekomenduojama storos adatos biopsija. Tai leistų išvengti nebūtinų chirurginės intervencijos.

Reikšminiai žodžiai: pirminė skydliaukės limfoma, plonos adatos biopsija, citologija, skydliaukės limfomos diagnostika.

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endokrinologijos centras
Vilnius University hospital Santaros Klinikos, Center of Endocrinology

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas: karo.misev@gmail.com

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras
Vilnius University hospital Santaros Klinikos, Center of Radiology and Nuclear Medicine

IVADAS

Pirminė skydliaukės limfoma (PSL) yra reta liga, sudaranti nuo 1 % iki 5 % visų skydliaukės vėžinių ligų. Ja dažniausiai serga vyresnio amžiaus moterys, turinčios nustatytą ilgalaikę skydliaukės imuninę patologiją [1]. Dažniausiai tai yra ne Hodžkino didelių B ląstelių limfoma. Dėl mažo sergamumo dažnio jos diagnostikos metodai nėra tinkamai ištirtinėti. Šiuo metu plonos adatos aspiracinė skydliaukės punkcija (ASP) laikoma auksiniu skydliaukės mazgų diagnostikos standartu, tačiau, literatūros duomenimis, ASP nėra pakankamai informatyvi pirminei skydliaukės limfomai diagnozuoti [2]. Dėl šios priežasties dažnai tenka papildomai atlikti storos adatos biopsiją ar paimti biopatą operacijos metu, kad būtų galima tiksliai nustatyti patologinę diagnozę, ypač kai pacientas neatitinka rizikos grupės ir nėra klinikinių skydliaukės limfomos požymių. Šiame straipsnyje pristatome klinikinį atvejį jaunos moters, kuriai diagnozuota pirminė IVA stadijos difuzinė didelių B ląstelių skydliaukės limfoma.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė, 28 metų moteris, skundėsi staiga didėjančia kaklo apimtimi, diskomforto jausmu kakle, užkimimu. Prieš 7 metus pacientei buvo diagnozuotas mazginis gūžys, gydymas nebuvo skirtas, nes skydliaukės veikla nebuvo sutrikusi.

Dėl ūmiai atsiradusių skundų, įtariant gerklų patologiją, šeimos gydytoja ją nusiuntė ausų, nosies, gerklės (ANG) gydytojo konsultacijos. Diagnozuota gerklų edema bei skirtas gydymas deksametazonu ir cefazolinu. Gautas trumpalaikis pagerėjimas. Po 3 savaičių simptomai vėl pasikartoję, todėl pacientė vėl kreipėsi į VUL Santaros klinikų priėmimo skyrių. Atliktas bendras kraujo tyrimas: leukocitai – $5,15 \times 10^9/l$ (norma $4,0\text{--}9,8 \times 10^9/l$), neutrofilai – $4,14 \times 10^9/l$ arba 80,3 % (norma $1,5\text{--}7 \times 10^9/l$ ar 40–65 %), limfocitai – $0,77 \times 10^9/l$ ar 15 % (norma $1\text{--}4 \times 10^9/l$ ar 25–37 %), trombocitai $391 \times 10^9/l$ (norma 140–450), hemoglobinas 137 g/l (norma moterims 117–145 g/l), prokalcitoninas 0,41 % (norma 0,19–0,36 %), CRP – 3,4 mg/l (norma 0–5 mg/l). Atlikta gerklų videoendoskopija – balso klostės baltos, fonuojant juda simetriškai, balso plyšys pakankamas kvėpuoti. Visa kairė gerklų pusė yra pastumta dešiniau, ypač vedegi-



1 pav. Skydliaukės sonoskopija, labai padidėjusi kairė skiltis, joje $4,48 \times 3,42$ cm hipoechogeniškas, solidinis, nehomogeniškas mazgas

Fig. 1. Thyroid ultrasound, enlarged left lobe with a 4.48×3.42 cm hypoechoic, solid, inhomogeneous node

niai gumburai, galbūt dėl padidėjusios skydliaukės spaudimo. Pacientė nusiūsta endokrinologo konsultacijos. Atlikta skydliaukės sonoskopija (1 pav.), nustatyta labai padidėjusi kairė skydliaukės skiltis. Kairėje skiltyje buvo aptiktas $4,48 \times 3,42$ cm hipoechogeniškas, solidinis, nehomogeniškas mazgas su akivaizdžia kraujotaka, abipus kaklo pastebėti padidėję iki 23×7 mm limfmazgiai su sustorėjusiu žieviniu sluoksniu, be aiškių piktybiškumo požymių.

Atlikus mazgo ASP, gautas Bethesda III kategorijos rezultatas: nenustatytos reikšmės folikulinio epitelio atipija. Ją rekomenduota diferencijuoti nuo limfocitinio tiroidito. Matant staigų mazgo skydliaukėje didėjimą, spaudimą į gerklas, echoskopiskai įtariant piktybinį naviką, nuspręsta ne kartoti ASP, o nusiūsti chirurgui operuoti.

Operacijos metu rasta kieta, padidėjusi skydliaukė, kurios ribų nebuvo galima atskirti nuo stemplės ir aplinkinių audinių, ryški kremzlės konsistencijos limfadenopatija aplinkiniuose audiniuose. Skubaus histologinio tyrimo atsakymas: blogos diferenciacijos skydliaukės karcinoma. Kadangi radikali operacija buvo negalima, apsibota kaire lobistektomija.

Atlikus galutinį histologinį ištirimą, nustatyta diagnozė – skydliaukės difuzinė didelių B ląstelių limfoma, imunofenotipas: CD20+, BCL6+, MuM1+, CD21+, cMyc-, BCL2-, CD10-, CD30-, Ki-67 iki 97 %. Pacientė siūsta pooperacinės kontrolės pas onkohematologą ir endokrinologą. Jai

atliktas viso kūno pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas (2 pav.) naudojant ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeok-



2 pav. Viso kūno PET/CT tyrimas naudojant ^{18}F -FDG prieš gydymą.

Matoma pirminė skydliaukės limfoma (rodyklė 1) kairėje skiltyje; išplitusi metaboliškai aktyvi kaklo limfadenopatija (trumpos rodyklės); metaboliškai aktyvūs plonosios ir storosios žarnos infiltratai (ilgos rodyklės)

Fig. 2. Full body PET/CT with ^{18}F -FDG before treatment.

Primary thyroid lymphoma (1 arrow) in left thyroid lobe, disseminated lymphadenopathy with metabolic activity (short arrows), metabolic active infiltrates in small and large intestine (long arrows)

sigliukoze) limfomos išplitimui įvertinti. Nustatyta išplitusi metaboliškai aktyvi kaklo limfadenopatija, metaboliškai aktyvi skydliaukės, storosios ir plonosios žarnos infiltracija (Lugano IV stadija). Storosios žarnos židiniams patvirtinti rekomenduota diagnostinė kompiuterinė tomografija (KT) naudojant kontrastinę medžiagą. Atlikus KT operaciniame guolyje nustatyti infiltraciniai pakitimai, padidėję kaklo limfmazgiai, kairio plaučio kalcinatas, nediferencijuotinas kepenų židinis, plonosios žarnos viduriniame trečdalyje – netolygiai sustorėjusi plonosios žarnos sienelė, galima limfominė infiltracija, smulkūs židiniai odoje abipus krūtinės ląstos sienos. Pacientei patvirtinta klinikinė diagnozė: difuzinė didelių B ląstelių limfoma, IVA stadija.

Tolesniam gydymui pacientė hospitalizuota į VUL SK Bendrosios hematologijos skyrių. Ten nuspręsta taikyti chemoterapinį gydymą pagal Rx7-CHOP14x6 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) schemą. Ligoninėje atlikta fibrogastroduodenoskopija, skrandžio kūno didžiojoje kreivėje ras-



3 pav. Viso kūno PET/KT tyrimas naudojant 18F-FDG po gydymo.

Nėra anksčiau matytų metaboliškai aktyvių židinių kakle ir pilve – tai rodo visišką metabolinį atsaką į gydymą (Deauville 1) Fig. 3. Full body PET/CT with 18F-FDG after treatment. Full metabolic response to treatment (Deauville 1)

Lentelė. Ann Arbor limfomų klasifikacija
Table. Ann Arbor lymphoma classification

Stadija	Lokalizacija
IE*	Skydliaukė
IIE	Skydliaukė, limfmazgiai toje pačioje diafragmos pusėje
IIIE	Skydliaukė, limfmazgiai abiejose diafragmos pusėse ir/ar blužnis
IVE	Metastazės ekstralimfiniuose organuose

* E žymėjimas rodo, kad tai ekstranodulinė liga.

ta galimai limfominių išopėjimų. Atlikus išopėjusios vietos biopsiją, nustatytas lėtinis aktyvus gastritas ir *H. pylori*, bet navikinės infiltracijos nerasta. Pacientė chemoterapinį gydymą toleravo patenkinamai ir buvo išrašyta tolesnei ambulatorinei šeimos gydytojo priežiūrai. Liekamajai limfomos masei po taikytos chemoterapijos įvertinti buvo atlikti PET ir skydliaukės ultragarsiniai tyrimai. Po gydymo atliktame PET tyrime (3 pav.) patologinių metaboliškai aktyvių židinių nenustatyta – gautas visiškas metabolinis atsakas į gydymą (Deauville 1). Skydliaukės ultragarsinio tyrimo duomenys: kairės skydliaukės skilties ir sąsmaukos nesimato, dešinės skilties parenchima homogeniška, echogeniškumas normalus, kraujotaka normali, mazgų nematyti. Kaklo limfmazgiai nepadidėję ir normalios echostruktūros, prieskydinės liaukos nepadidėjusios. Pacientę ambulatoriškai stebint jau 5 metus, liga neatsinaujino.

DISKUSIJA

Įprastai limfomos kyla iš limfocitų, esančių limfmazgiuose, retais atvejais jos metastazuoja į skydliaukę – tai vadinama antrine skydliaukės limfoma (ASL). Dar rečiau limfomos kyla iš skydliaukėje esančių limfocitų ir susiformuoja pirminė skydliaukės limfoma (PSL). Labai svarbu diferencijuoti ASL ir PSL, kadangi iš esmės skiriasi jų gydymas ir prognozė. PSL sudaro 1–5 % visų skydliaukės vėžinių ligų [1, 3]. Įprastai skydliaukėje limfocitų nėra, todėl svarbiausias žinomas PSL rizikos veiksnys yra autoimuninis Hašimoto tiroiditas, kuris pasitaiko maždaug pusei pacientų, sergančių PSL. Dėl šios priežasties klinikinėje praktikoje kyla problemų diferencijuojant mažos diferenciacijos limfomas nuo Hašimoto tiroidito. Atlikus retrospektyviąją analizę nustatyta, kad 78,9 % ligonių, sergančių PSL, turi kuri nors Hašimoto tiroidito požymį, 65,3 % turi padidėjusius antitirodinių antikūnų titrus, 64 % histologiškai nustatomi tiroidito požymiai ir tik 41,7 % pacien-

tams yra klinikiškai pasireiškęs tiroiditas [4]. Net 68 % visų sergančių PSL yra vyresnio amžiaus moterys (vidutinis amžius 65,8 metai), ilgai sergančios autoimuniniu Hašimoto tiroiditu [1, 3]. Lyginant su sveika populiacijos dalimi, Hašimoto tiroiditu sergantys žmonės turi nuo 40 iki 80 kartų didesnę tikimybę susirgti PSL, taip pat didesnę riziką susirgti marginalinės zonos (MALT) limfoma nei didelių B ląstelių limfoma [5].

Svarbu nepamiršti, jog pacientai, sergantys Dauno sindromu, turi didesnę riziką sirgti Hašimoto tiroiditu ir atitinkamai didesnę MALT PSL išsivystymo riziką [6]. Dauguma visų PSL yra kilusios iš B limfocitų. Iš jų 50–98 % yra didelių B ląstelių limfomos, kitą dalį (20–30 %) sudaro MALT limfomos. Kiti limfomų potipiai daug retesni: folikulinė limfoma 12 %, Hodžkino liga 7 %, Berkito limfoma 4 % [7].

PSL prognozė priklauso nuo diagnozuojant ligą nustatytos stadijos pagal Ann Arbor limfomų klasifikaciją (žr. lentelę). Taikant šiuolaikinius gydymo metodus vidutinis išgyvenamumo laikas sergant PSL yra 11,5 metų [3].

Prognozė lemia ne tik limfomos išplitimas, bet ir jos tipas. MALT limfomos turi geresnę išgyvenamumo rodiklį nei didelių B ląstelių limfomos [5]. Prognozė taip pat yra blogesnė, jei diagnozė nustatoma vyresniame amžiuje (>60 metų), jei histologiškai patvirtinama didelių B ląstelių limfoma esant pažengusiai ligos stadijai [3].

PSL diagnostika yra sudėtinga, nes ligos klinikiniai simptomai dažnai būna nespecifiniai, o daugelis diagnostikos metodų yra nepakankamai informatyvūs. B simptomų turi tik iki 40 % pacientų, sergančių ne Hodžkino limfoma [8]. Dažniausias klinikinis PSL simptomas – greitai didėjantis darinys kakle skydliaukės projekcijoje. Maždaug 30 % pacientų skundžiasi aplinkinių audinių spaudimo simptomais: užkimimu, kosuliu, springimu, dusuliu, rijimo sutrikimu [9]. Pagal Mayo klinikos rekomendacijas, PSL reikėtų įtarti esant staigiam gūžio didėjimui ir kartu Hašimoto tiroiditui [10].

Didelės skiriamosios gebos ultragarsinis tyrimas (UG) yra jautriausias tyrimo metodas, naudojamas mazginių pakitimams skydliaukėje nustatyti ir išmatuoti, skydliaukės mazgams diferencijuoti nuo kakle esančių kitos kilmės patologinių struktūrų bei difuziniams skydliaukės audinio pokyčiams įvertinti [11]. Tiriant ultragarsu skydliaukės limfomos vaizdas gali būti trejopas: mazginis, difuzinis ar mišrus. Esant mazginiam vaizdai PSL dažniausiai primena anaplatinę skydliaukės karcinomą, tačiau skiriasi tuo, jog yra homogeniška ir joje nematoma nekrozės plotų ir kalcinatų. Difuzinė skydliaukės limfoma dažniausiai atrodo kaip heterogeniška hipoechogeniška parenchima su struktūromis, panašiomis į septas [12, 13]. Galimi limfomos požymiai, į kuriuos reikėtų atsižvelgti, taip pat yra: skydliaukės padidėjimas, hipoechogeniškas su padidėjusia kraujotaka mazgas, pseudocistos, regioninių limfmazgių patologija. UG vaizdas yra mažai specifiškas (32,6 %) PSL diagnozuoti, nes tie patys UG pakitimai yra būdingi sergant ir kitoms skydliaukės ligoms [14]. Taigi galima teigti, kad nėra jokių specifinių UG požymių, būdingų tik PSL.

Kitų vaizdinių tyrimų galimybės PSL diagnozuoti taip pat yra ribotos. Naudingiausias tyrimas ligos stadijai nustatyti ir gydymo efektyvumui įvertinti yra pozitronų emisijos tomografija naudojant ¹⁸F-fluorodeoksigliukozę. Šis limfomų vaizdinimo tyrimas yra pranašesnis nei kompiuterinė ir magnetinio rezonanso tomografija [15, 16].

Plonos adatos aspiracinė punkcija (ASP) yra pagrindinis metodas skydliaukės mazgų piktybiškumui nustatyti. Nuo 10 % iki 16 % visų ASP atitinka Bethesda I klasifikacijos grupę, t. y. laikomi nedidžiausiais ir nein-

formatyviais [17, 18]. Atitinkamai nuo 10 % iki 15 % ASP randami nenustatytos reikšmės pakitimai, III Bethesda klasifikacijos grupė. Tikimybė, kad Bethesda III grupės pakitimai piktybiniai, yra 5–15 % [19]. Tinkamas personalo parengimas yra svarbus ASP tikslumą ir informatyvumą lemiantis veiksnys. Lyginant patyrusius ir nepatyrusius specialistus nustatyta, kad nepatyrusių specialistų atlikta ASP dažniau pateikia klaidingai teigiamą skydliaukės vėžio diagnozę (17,2 %), palyginti su patyrusiais specialistais (6,4 %) [20]. Taip pat ASP metodu sunku diferencijuoti PSL nuo kitų skydliaukės patologijų, tokių kaip limfocitinis tiroiditas ar anaplatinė karcinoma. Nors pagrindinis skydliaukės mazgų piktybiškumo vertinimo metodas yra ASP su citologiniu ištyrimu, storos adatos biopsija (SAB) keturis kartus dažniau nei ASP suteikia aktualios diagnostinės informacijos apie skydliaukės pakitimus [21]. SAB yra tikslesnis tyrimas nei pakartotinė ASP. Atliekant SAB po neinformatyvių ASP rezultatų, daugiau nei 80 % tiksliai nustatomas mazgo piktybiškumas [22, 23]. Limfomų ištyrimui reikalingas imunofenotipavimas, kuriam atlikti naudojama tėkmės citometrija ir imunohistocheminis dažymas. Tam surinktos ASP medžiagos dažnai nepakanka, todėl tenka kartoti ASP ar atlikti SAB. Taigi, ASP informatyvumas priklauso nuo daugybės veiksnių: mazgo vietos, dydžio, esamos autoimuninės skydliaukės patologijos ir gydytojo patirties. Be to, tyrimo informatyvumui svarbu ir tinkamai paruošti ASP medžiagą ir ją įvertinti. Pastaruoju metu atsiranda tyrėjų, teigiančių, kad priešoperacinės aspiracinės medžiagos tėkmės citometrija yra tokia pat patikima kaip ir tėkmės cito-

metrija, atlikta iš stora adata paimtos ar intraoperacinės biopsinės medžiagos. Tokią išvadą padarė A. Suzuki su kolegomis, atlikę tyrimą PSL sergantiems 99 pacientams, kuriems iš citologinės medžiagos buvo atlikta tėkmės citometrija su imunohistocheminiu dažymu [24].

Ligos dinamikos vertinimas po gydymo yra labai svarbus. Tinkamiausias būdas – pozitronų emisijos tomografija ar kompiuterinė tomografija naudojant ¹⁸F-fluorodeoksigliukozę. Limfomos audinys intensyviai kaupia šią kontrastinę medžiagą, kaupimas vertinamas 5 balų skale pagal Deauville klasifikaciją. Kaupimo pokytis vertinamas atlikus gydymą ir priklausomai nuo jo intensyvumo prognozuojamas gydymo efektyvumas [25].

IŠVADOS

Pirminė skydliaukės limfoma yra reta patologija, susijusi su autoimuniniais ir genetiniais rizikos veiksniais. Svarbu kliniškai įtarti šią patologiją, kadangi įprastai atliekami instrumentiniai tyrimai ir auksinis skydliaukės mazgų diagnostikos standartas – plonos adatos aspiracinė punkcija – dažnai gali būti nepakankamai informatyvūs. Esant Bethesda III citologinei kategorijai, rekomenduojama kartoti ASP ar, esant aiškiems ultragarsiniams piktybiškumo požymiams, atlikti tiroidektomiją. Kliniškai įtarus skydliaukės limfomą, galutinei diagnozei ir papildomiems imunohistocheminiams tyrimams rekomenduojama storos adatos biopsija. Tai leistų išvengti nebūtinos chirurginės intervencijos. ◆

Gauta: 2020 06 05
Priimta spaudai: 2020 06 30

Summary

CLINICAL-DIAGNOSTIC PRIMARY THYROID LYMPHOMA ASPECTS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Romena Laukienė, Karolina Misevičiūtė, Donatas Jocius

Background. Our goal is to uncover crucial clinical and diagnostic aspects of primary thyroid lymphoma by analyzing scientific papers.

Material and methods. Search of scientific papers was done through Medline, UpToDate medical databases and Google scholar search engine. We used keywords: primary thyroid lymphoma, fine needle aspiration, Bethesda cytology, core needle biopsy. Publications from 2010 to 2020 were included.

Clinical case. In this case report we present a 28-year-old female who con-

tacted her physician because of hoarseness, discomfort in the neck and neck swelling. She was consulted by an otorhinolaryngologist and treated for suspected larynx infection with dexamethasone and cefazoline. The patient kept worsening and was sent for an endocrinologist consultation. Ultrasound examination was performed and a large thyroid nodule with malignant signs was found. Fine needle aspiration cytology was performed, and atypia of undetermined significance was found. It was decided to perform diagnostic thyroid surgery because of rapid thyroid nodule enlarge-

ment. Final histologic examination determinates large B cells thyroid lymphoma. Imaging revealed multiple extralymphatic metastases, primary IVA stage diffuses large B cells thyroid lymphoma. Patient received chemotherapy.

Conclusions. Primary thyroid lymphoma is a rare disease that is linked with autoimmune and genetic risk factors. It is important to suspect this disease because the usual screening methods and fine needle aspiration cytology may often be insufficiently informative. In case of Bethesda III cytological category, it is recommended to perform diagnostic thyroid surgery or repeat fine needle aspiration cytology. If primary thyroid lymphoma is suspected core needle biopsy could be recommended to avoid surgery.

Keywords: primary thyroid lymphoma, fine needle aspiration, cytology, thyroid lymphoma diagnosis.

LITERATŪRA

- Czopnik P, Aporowicz M, Niepokój-Czopnik A, Wojtczak B, Domosławski P, Bolanowski M. Primary thyroid lymphoma: a rare but challenging diagnosis. *Polish Arch Intern Med* 2017; 127(5): 361–4.
- Zhang L, Castellana M, Virili C, Crescenzi A, Giorgino F, Zucca E, et al. Fine-needle aspiration to diagnose primary thyroid lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(3): 177–87.
- Vardell Noble V, Ermann DA, Griffin EK, Silberstein PT. Primary thyroid lymphoma: an analysis of the national cancer database. *Cureus* 2019; 11(2): e4088.
- Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, et al. Hashimoto thyroiditis in primary thyroid non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2020; 153(2): 156–64.
- Sakorafas GH, Kokkoris P, Farley DR. Primary thyroid lymphoma (correction of lymphoma): diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Oncol* 2010; 19(4): e124–9.
- Wei L, Zhao N, Li Y, Zheng X, Zhang H, Zhang Z. Down syndrome with primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma and Hashimoto thyroiditis: A CARE compliant case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(35): e16994.
- Alyami H, Alsoufiani T, Bu Bshait M, Al-Osail EM. Primary diffuse B-cell thyroid lymphoma: case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2018; 11(2): 505–10.
- Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50(12): 2699–707.
- 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(5): 623–39.
- Sharma A, Jasim S, Reading CC, Ristow KM, Villasboas Bisneto JC, Habermann TM, et al. Clinical presentation and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: a cohort study. *Thyroid* 2016; 26(8): 1061–7.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; 16(3): 468–75.
- Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, McDermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist* 2013; 18(9): 994–1003.
- Aiken AH. Imaging of thyroid cancer. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR* 2012; 33(2): 138–49.
- Hirokawa M, Kudo T, Ota H, Suzuki A, Kobayashi K, Miyauchi A. Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry. *Endocr J* 2017; 30(64): 859–65.
- Treglia G, Del Ciello A, Di Franco D. Recurrent lymphoma in the thyroid gland detected by fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Endocrine* 2013; 43(1): 242–3.
- Baba S, Abe K, Isoda T, Maruoka Y, Sasaki M, Honda H. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. *Ann Nucl Med* 2011; 25(10): 701–16.
- Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(4): 1175–9.
- Zhong L-C, Lu F, Ma F, Xu H-X, Li D-D, Guo L-H, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does the size limit its efficiency? *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(3): 3155–9.
- Tuluc M, Solomides C. Thyroid cytology. *Otolaryngol Clin North Am* 2014; 47(4): 475–89.
- Son JI, Rhee SY, Woo J-T, Park WS, Byun JK, Kim Y-J, et al. Insufficient experience in thyroid fine-needle aspiration leads to misdiagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014; 29(3): 293–9.
- Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27(1): 431–6.
- Suh CH, Baek JH, Kim KW, Sung TY, Kim TY, Song DE, et al. The role of core-needle biopsy for thyroid nodules with initially nondiagnostic fine-needle aspiration results: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2016; 22(6): 679–88.
- Trimboli P, Giovanella L. Reliability of core needle biopsy as a second-line procedure in thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasonography* 2018; 37(2): 121–8.
- Suzuki A, Hirokawa M, Higashiyama T, Fukata S, Takada N, Hayashi T, et al. Flow cytometric, gene rearrangement, and karyotypic analyses of 110 cases of primary thyroid lymphoma: a single-institutional experience in Japan. *Endocr J* 2019; 66(12): 1083–91.
- Fujii H, Nakadate M, Tanaka H, Harata N, Oota S, Isogai J, et al. Residual FDG uptake of primary thyroid lymphoma after treatment may overestimate residual lymphoma. *Ann Nucl Med* 2016; 30(10): 756–9.