



Cancers that metastases to the thyroid gland: current diagnosis and treatment approaches in two case studies

Tiroid Bezine Metastaz Yapan Kanserler: İki Vaka Eşliğinde Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Murat Dağdeviren¹, Özge Şafak Koşan², Tolga Akkan³, Ayşegül Erdem⁴, Mustafa Altay¹

¹ S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye.

² S.B.Ü. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye.

³ S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye.

⁴ S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara, Türkiye

ÖZ

Tiroid bezine metastaz yapan kanserlerin sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. Bu durumla birlikte tanı ve tedavi yaklaşımları da daha önemli hale gelmiştir. Akciğer kanserleri tiroid bezine metastaz yapan kanserlerin önemli bir kısmını oluşturur. Bu derlemede tiroid bezine metastaz yapan iki primer akciğer kanserli hasta eşliğinde tiroid bezine metastaz yapan kanserlerin güncel tanı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: tiroid, metastaz, kanser

ABSTRACT

The incidence of cancers that metastases to the thyroid gland has increased in recent years. Diagnosis and treatment approaches have become more important as well. Lung cancer is an important part of cancers that metastases to the thyroid gland. In this review, current diagnostic and therapeutic approaches of cancers metastases to the thyroid gland in patients with two primer lung cancer metastases to the thyroid gland were reviewed.

Keywords: thyroid, metastases, cancer

Corresponding Author: Dr. MURAT DAĞDEVİREN

Address: S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye.

E-mail: muratdagdeviren61@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 12-03-2017

Kabul Tarihi/Accepted: 07-11-2017



Giriş

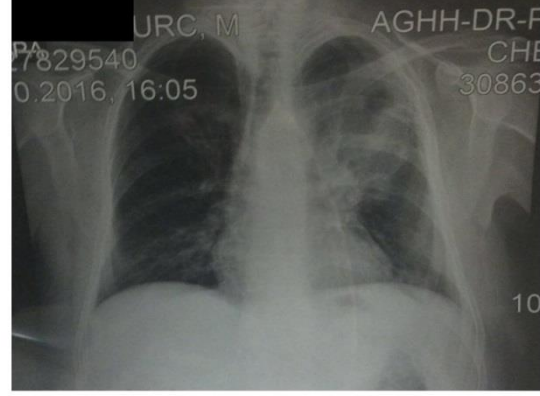
Tiroid bezi iyi kanlanan bir organ olmasına rağmen, tiroide metastaz nadir görülen bir durumdur (1). Klinik serilerde insidansının %0.1 ile %3 arasında değişen, oldukça geniş bir aralıkta olduğu tespit edilmiştir (2-4). Çeşitli otopsi çalışmalarında ise bilinen primer kanseri olan hastalarda tiroid metastazları %1.9 ile %24 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (5-7). Özellikle son 3 dekada, ultrason ve ultrason eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TiiAB) gibi tanı yöntemlerinin gelişimi, kanser hastalarının daha uzun yaşam süreleri ile birlikte bu oranlarda da artışlar görülmektedir (2,4,8). Bu durumla birlikte tiroid bezi sekonder kanserlerinin tanısı ve tedavi yaklaşımları daha da önem kazanmaktadır.

Bu derlemede tiroid metastazı ile birlikte seyreden biri akciğer squamoz hücreli kanser (SHK), diğeri ise akciğer adenokanser tanılı iki hasta eşliğinde sekonder tiroid kanserlerinde tanı ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilmiştir.

OLGU 1

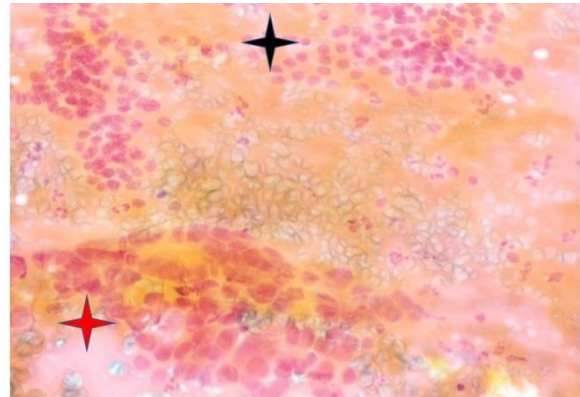
Elli altı yaşında erkek hasta baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Yaklaşık 3 aydır şikayetleri devam eden hastanın özgeçmişinde 80 paket/yıl sigara içimi dışında önemli bir özellik yoktu. Fizik muayenede; genel görünümü orta-iyi, vital bulguları normal olan hastanın boyun muayenesinde tiroid bezi grade 2 palpabl idi. Ayrıca sol akciğer üst zonda kaba raller vardı. Laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastanın posteroanterior (PA) akciğer grafisinde sol akciğer üst lobda yaklaşık 10x8 cm'lik bir alanda opasite artışı vardı (Resim 1). Hastanın mevcut şikayetleri nedeniyle acil serviste çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde multipl hiperdens lezyonlar saptandı. Mevcut klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri sonucunda, metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile hastaya 18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (18 FDG PET/BT) çekildi. PET/BT' de sol akciğer üst lobda 15.8x7.6x8.5 cm boyutlu SUVmax değeri:13.61 olan kitle lezyonu ile birlikte

birçok organda metastatik görünümlü multipl patolojik tutulumlar mevcuttu. Akciğerde primer odak olduğu düşünülen kitleden yapılan biyopside, atipik squamoz hücrelerin solid adalar oluşturması ile karakterize, tek hücre keratinizasyonu içeren tümoral yapılar izlendi. Hastaya akciğer squamoz hücreli karsinom tanısı konuldu.



Resim 1. PA akciğer grafisi; Sol akciğer üst ve orta zonda kitle ile uyumlu opasite izlenmektedir.

PET/BT' de tiroide büyüğü sağ lobda yaklaşık 2.9x1.7 cm boyutlu ve SUVmax değeri:11.31 olan multipl hipodens lezyonlar mevcuttu. Tiroid ultrasonografi (USG)' de büyüğü sağ lob orta kesimde yerleşen yaklaşık 3x1.7x1.5 cm boyutlarında, hipoeoik, yoğun santral ve periferik kanlanması olan nodül olmak üzere bilateral çok sayıda nodüller mevcuttu. Sağ lobdaki nodülden metastatik veya ikinci primer tiroid kanseri ön tanıları ile USG eşliğinde TiiAB yapıldı. Sitopatolojik değerlendirmede yer yer üç boyutlu tabakalar halinde izlenen pleomorfik hiperkromatik iri oval-poligonal nükleuslu, dar sitoplazmalı nükleolü seçilebilen non-keratinize atipik hücreler, atipik mitotik figürler, küçük gruplar halinde izlenen benign tiroisitler ve az miktarda kolloid mevcuttu (Resim 2).

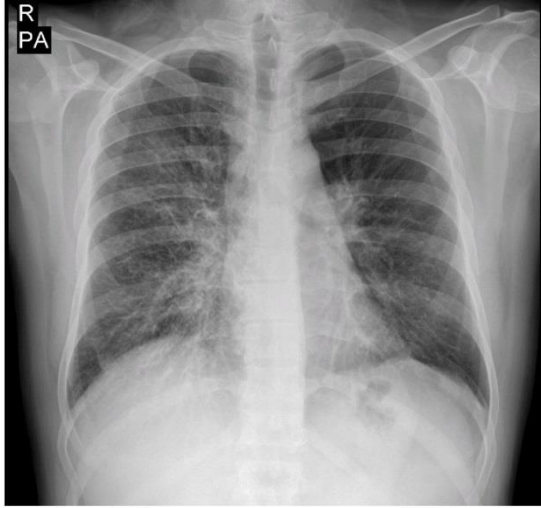


Resim 2. TiiAB materyalinin PAP boyası ile x400 büyütmede görünümü. Siyah yıldız: Benign hücreler; Kırmızı yıldız: Malign hücreler (büyük hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, genellikle üç boyutlu gruplar halinde izlenen atipik hücreler).

Mevcut bulgular tiroidin primer tümörü ile uyumlu değildi. Bulgular metastatik epitelyal karsinom lehine değerlendirildi. Bu açıdan hastanın kemoterapi tedavi rejimi ile takibi planlandı.

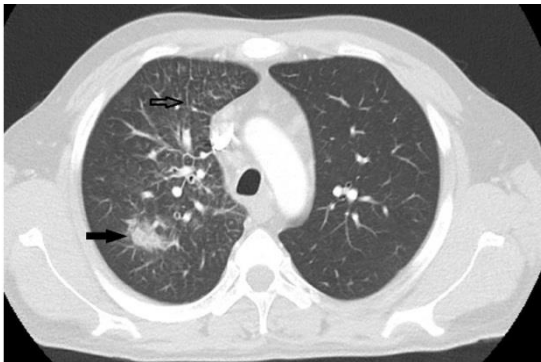
OLGU 2

Kırk iki yaşında erkek hasta yaklaşık 5 aydır devam eden halsizlik, eforla ilişkili nefes darlığı ve öksürük şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde 25 paket/yıl sigara içimi dışında özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde tiroid bezi grade 1 palpe edilebiliyordu. PA akciğer grafisinde sağ akciğerde diffüz asimetrik retiküler patern ve bilateral hiler dolgunluk mevcuttu (Resim 3).



Resim 3. PA akciğer grafisi; Sağ akciğerde diffüz asimetrik retiküler patern ve bilateral hiler dolgunluk mevcuttur.

Akciğerde kitle ön tanısı ile çekilen toraks BT' de sağ akciğer üst lob posterior segmentte 27x17 mm boyutlu düzensiz sınırlı geniş heterojen solid komponenti olan subsolid nodül lezyon mevcuttu (Resim 4).



Resim 4. Parankim penceresi aksiyel toraks BT; Sağ akciğer üst lob posterior segmentte irregüler konturlu subsolid nodül (dolu ok). Sağ akciğerde lenfanjitik yayılım ile uyumlu düzgün interlobuler septal kalınlaşmalar (boş ok).

Ayrıca mediastinal ve bilateral hiler lenfadenopatiler vardı. Tiroid bezi hiperplazik ve heterojen nodüler görünümdeydi. Bunun üzerine yapılan boyun USG' de tiroid bezinde bilateral çok sayıda sınırları net olarak ayırt edilemeyen hipoekoik nodüller ve bilateral çok sayıda patolojik görünümlü lenf nodları vardı. Tüm abdomen USG' de karın içinde multipl lenfadenopatiler mevcuttu. Primer akciğer tümörü ön tanısı ile metastaz taraması amacıyla yapılan PET/BT' de akciğerde, multipl lenf nodu bölgelerinde, tiroide ve iskelet sisteminde yaygın artmış FDG tutulumları mevcuttu. Hastaya fiberoptik bronkoskopi uygulandı. Şüpheli kitleden alınan biyopsi sonucu akciğerin primer adenokarsinomu ile uyumluydu. Tiroid sağ lobdan ve sağ servikal 3. kompartmandaki riskli görünümlü lenf nodundan İİAB yapıldı. Patolojide geniş sitoplazmalı, nükleer üst üste binme gösteren, bazıları makronükleollu atipik hücreler mevcuttu. Her iki biyopsi sonucu da malign epitelyal tümör metastazı ile uyumluydu. Akciğer adenokarsini, tiroid başta olmak üzere yaygın vücut metastazı tanısı konan hasta kemoterapi tedavi rejimi verilmek üzere takibe alındı.

TARTIŞMA

Tiroid bezine metastaz ilk defa 1871 yılında Rudolph Virchow tarafından testiküler tümör metastazı ile tanımlanmıştır (9). Daha sonraları ABD ve Avrupa' da yapılan klinik çalışmalarda tiroid metastazlarının en sık nedeni olarak renal hücreli karsinomlar gösterilmiştir. Bunu meme, akciğer ve kolon kanserleri izlemektedir (10). Asya serilerinde ise ösefagus ve oral kavite kanserleri başta olmak üzere gastrointestinal traktus kanserleri ilk sırayı almaktadır (4,5,11,12). Otopsi serilerinde ise en sık akciğer ve meme primer kanserlerine bağlı metastazlar tespit edilmiştir (13). Pulmoner maligniteler içinde ise tiroide en sık metastaz yapan türler sırasıyla adenokarsinom, SHK, küçük hücreli, büyük hücreli ve bronkoalveolar karsinom olarak bildirilmiştir (2,5). Ancak elde edilen oranlar ve sıralamalar farklı popülasyonlarda etnik, demografik ve epidemiyolojik farklılıklar sonucunda değişiklikler gösterebilmekte ve bu durum da farklı çalışmalarda birbirinden

oldukça farklı rakamlar ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Tiroid bezi iyi kanlanan bir organ olmasına rağmen, metastatik kanserleri oldukça nadir görülür. Rupert Willis, hızlı arteriyel kan akışının ve hem oksijenin hem de iyotun yüksek konsantrasyonunun metastatik hücrelerin çoğalmasına engel oluşturduğunu ileri sürmüştür (14). Ancak hematogen yol en önemli yayılım yolu olmakla beraber, komşu dokulardan direkt yayılım ve retrograd lenfatik yayılım ile de metastaz gelişebilmektedir (15). Tiroid metastazlarının %60-80' i metakron (primer hastalığın tedavisinden sonra ortaya çıkan), %20-40' ı ise senkron (primer hastalık ile aynı anda ortaya çıkan) olarak ortaya çıkar (16,17). Metastatik hastalığın ortaya çıkma süresi, primer tümöre bağlı olarak birkaç aydan uzun yıllara kadar değişebilir (17,18). Primer malignitesi olan hastalarda metastatik veya ikinci primer tiroid kanseri ayırımını yapmak hem prognozun belirlenmesi hem de tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Tiroid bezine metastaz genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (5). Hastaların %35-80' inde multiorgan metastazlar mevcuttur (6,19,20).

Görüntüleme yöntemleri (USG, BT, Magnetik Rezonans Görüntüleme, PET/BT) tiroid nodüllerinde benign ve malign ayrımı için önemli bulgular verebilir (21,22). Ancak primer veya metastatik kanser ayırımında yardımcı değildir. Tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımı, malign nodüllerde primer-sekonder malignite ayrımı TiiAB ile yapılabilir. TiiAB pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %89 ve %93' tür (23-26). İmmünohistokimyasal çalışmalarda tiroide spesifik (tiroglobulin, TTF-1) markerların olmaması sekonder maligniteler için önemli bir bulgudur (23,27-29). Ancak histokimyasal boyamada high grade metastaz ile primer anaplastik tiroid karsinomu ayrımı da zor olabilir (30). Anaplastik karsinomların %20-30' u tiroid spesifik markerlar yönünden negatif olabilir (30,31). Bu nedenle primer tümörle ilişkili boyama da yapmak gerekir. Yani hem tiroid hem de primer tümörle ilişkili boyamalar yapılarak kesin tanı konulabilir (13). Yine bazı seyrek görülen ve morfolojik yapısı tam olarak bilinmeyen, immünohistokimyasal olarak kolayca saptanabilecek hücresel farklılaşma ve antijen olmayan tümörlerde tanı koymak zor

olabilir (9,32). TiiAB ile tanı konulamayan bazı hastalarda core veya açık biyopsi de düşünülebilir (12,33).

Metastatik tiroid hastalığının tedavisi konusunda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Yaygın görüş hastalarda palyatif tedavi yaklaşımının uygulanabileceği ancak seçilmiş hastalarda cerrahi kararı alınabileceği yönündedir (13). Nitekim izole tiroid metastazlarında radikal tiroidektominin küratif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (34,35). Ancak cerrahi kararı, primer kanserin derecesine ve evresine, hastanın genel durumuna, tiroid lezyonunun lokal durumuna göre her hasta için bireysel olarak verilmelidir (13). Yapılacak cerrahi de ekstratiroidal hastalığa bağlı olarak küratif ya da palyatif olabilir (36). En ideal cerrahi adayı olan hastalar, tiroidde minimal lezyonu olan ve tiroid dışı tutulumu olmayan hastalardır. Bu hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (37). Agresif primer hastalığı, multiorgan metastazı ve invaziv tiroid metastazı olan hastalarda cerrahi ile daha az iyi sonuçlar elde edilebilmiştir (13).

Tiroid metastazlı hastalarda cerrahi kararı verildikten sonra belirlenmesi gereken bir başka durum da uygulanacak cerrahinin kapsamıdır. Minimum komplikasyonla hastalığın kontrol altına alınabildiği en yaygın prosedür lobektomidir (1,2,10,16). Chacho ve ark. çalışmalarında lobektomi yapılan hastalarda 84 aylık hastaliksız sağkalım süreleri tespit etmişlerdir (38). Bununla birlikte lobektomi pozitif cerrahi marjine ve lokal rekürrense neden olabilir (39). Bu nedenle bazı otörler total tiroidektominin daha güvenli olacağını belirtmektedir (13). Radikal cerrahi uygulanan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Papi ve ark. çalışmalarında soliter tiroid metastazlarında tiroidektominin primer tümörün yayılmasını azalttığını ancak hastanın yaşam süresinde anlamlı bir artış sağlamadığını tespit etmişlerdir (1). Russell ve ark. yakın zamanda yayınladıkları metaanalizde tiroid metastazlarında primer odağın, tanı zamanının ve cerrahi yaklaşımın sağkalım ve rekürrens ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu metaanalizde cerrahi ile daha iyi yaşam süresi elde edildiği, total tiroidektomide parsiyele göre lokal rekürrens

oranlarının daha düşük olduğu ancak bunun yaşam süresi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu metaanalizde ele alınan çalışmaların seçiminde bias yapıldığına yönelik ciddi eleştiriler de mevcuttur (41). Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda radikal cerrahinin daha faydalı olduğu henüz tam olarak ortaya konulabilmiş değildir (2,16,27,34,42).

Cerrahi kararı alınan hastalarda elektif boyun diseksiyonu önerilmemektedir. Ancak cerrahi öncesi bütün regional lenf nodu bölgeleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Yapılan boyun USG' de nodal tutulumu olan hastalara boyun lenf nodu diseksiyonu önerilir (42,43).

Tiroidektomi ciddi lokal bası semptomları olan hastalarda palyatif tedavi olarak da uygulanabilir (10). Cerrahi yapılamayan ancak lokal bası semptomları olan hastalarda radyoterapi ve kemoterapi de kullanılabilirle birlikte, etkileri net değildir (10,39). Cerrahi sınırın pozitif olduğu durumlarda lokal kontrolün sağlanması amacıyla external beam radyoterapi de kullanılabilir (41).

Akciğer kaynaklı tiroid metastazlarının tedavisinde, temel yaklaşım diğer kanserlerin metastazları ile benzer şekildedir. Cerrahi kararı; primer tümörün karakteristiği, metastazların sayısı, rezektabl olup olmadığı, primer hastalık ile metastazın tespiti arasındaki süre gibi faktörler göz önüne alınarak ve hastalar bireysel olarak değerlendirilerek verilir. Soliter tiroid metastazlarında rezeksiyonların sağkalımı uzattığına dair çalışmalar mevcuttur (25). Metakron metastazlarda da cerrahinin daha iyi sonuçlar verdiği ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur (42). Ancak bunlarla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim vakalarımız ilk tanı anında multipl metastazları olan ileri evre primer akciğer karsinomlu hastalardı. Bu vakalarda birçok odakta multipl metastazların olması tiroide metastaz olasılığını da arttırmaktaydı. Ancak yine de görülme sıklığı hiç de az olmayan ve de tedavi planını etkileyebilecek primer tiroid kanseri ayırıcı tanısı için TiiAB yapıldı. Tedavide ise; hastaların multipl senkron metastazlarının olması, lokal semptomlarının olmaması, primer hastalıklarının karakteristiği, hastaların

genel durumu ve yaşam beklentileri göz önünde bulundurularak medikal palyatif yaklaşımın daha uygun olacağı düşünüldü.

SONUÇ

Tiroid bezine metastaz yapan kanserli hastalarda tedavi yaklaşımının sağkalım üzerine etkisi olduğu bilinmeli; uygun tedavi planı primer hastalığın karakteristiği, metastaz durumu, hastanın genel durumu gibi etkenler göz önünde bulundurularak her hasta için bireysel olarak belirlenmelidir. Tam bir uzlaşım olmamakla birlikte çoğu çalışma sonuçları ve uzman görüşü rezektabl bir hastalığı ve makul bir prognozu olan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılması yönündedir.

REFERANSLAR

1. Papi G, Fadda G, Corsello SM, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10- year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:565-71
2. Nakhjavani MK, Gharib H, Geollner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland: a report of 43 cases. *Cancer*. 1997;79: 574-78.
3. Cichon S, Anielski R, Konturek A, Barczynski M, Cichon W. Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391:581-87.
4. Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinology (Oxf)*. 2005;62:236-41.
5. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:37-41.
6. Berge T, Lundberg S. Cancer in Malmo 1958-1969. An autopsy study. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*. 1977;260:1-235.
7. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3:74-85.
8. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009; 115:3801-07.
9. Virchow R: Pathologie des Tumeurs (Aronsohn's French translation). 1871:243
10. Wood K, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:583-88.
11. Watanabe I, Tsuchiya A. Secondary carcinoma of the thyroid gland. *Japanese Journal of Surgery* 1980;10:130–36.



12. Lin J, Weng H, Ho Y. Clinical and pathological characteristics of secondary thyroid cancer. *Thyroid*. 1998;8:149–53.
13. Montero PH, Ibrahimasic T, Nixon IJ, Shaha AR. Thyroid metastasectomy. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:36–41.
14. Willis RA. Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol*. 1931;7:187–208.
15. Czech JM, Lichtor TR, Carney JA, van Heerden JA. Neoplasms metastatic to the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;155:503–05.
16. Nixon IJ, Whitcher M, Glick J, et al. Surgical management of metastases to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:800–04.
17. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, et al. Metastases to the thyroid: A review of the literature from the last decade. *Thyroid* 2012;22:258–68.
18. Mattavelli F, Collini P, Pizzi N, et al. Thyroid as a target of metastases. A case of foregut neuroendocrine carcinoma with multiple abdominal metastases and a thyroid localization after 21 years. *Tumori* 2008;94:110–13.
19. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
20. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664–78.
21. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Springer U.S.; 2000.
22. Giovanella L, Ceriani L, Treglia G. Role of isotope scan, including positron emission tomography/computed tomography, in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:507–18.
23. Kumamoto K, Utsumi Y, Sugano K, et al. Colon carcinoma metastasis to the thyroid gland: Report of a case with a review of the literature. *Tumori* 2006;92:252–56.
24. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246–50.
25. Salah S, Tanvetyanon T, Abbasi S. Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: Systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer* 2012;75:9–14.
26. Arriagada R, Rutqvist LE, Johansson H, et al. Predicting distant dissemination in patients with early breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:1113–21.
27. Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer* 2002;95:1869–78.
28. Burt A, Goudie RB. Diagnosis of primary thyroid carcinoma by immunohistological demonstration of thyroglobulin. *Histopathology* 1979;3:279–86.
29. Mattavelli F, Collini P, Gervasoni C, et al. Double, metachronous thyroid metastases of colon cancer. *Tumori* 2006;92:249–51.
30. Hurlimann J, Gardiol D, Scazziga B. Immunohistology of anaplastic thyroid carcinoma. A study of 43 cases. *Histopathology* 1987;11:567–80.
31. Peparini N, Di Matteo FM, Maturò A, et al. Unusual metastasis of gastrointestinal stromal tumor misdiagnosed as anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Surg* 2008;6:415–17.
32. Chung SY, Kim EK, Kim JH, et al. Sonographic findings of metastatic disease to the thyroid. *Yonsei Med J* 2001;42:411–17.
33. Silverberg SG, Vidone RA. Carcinoma of the thyroid in surgical and post mortem material. Analysis of 300 cases autopsy and literature review. *Ann Surg* 1966;164:291–99.
34. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. *World J Surg* 1999;23:177–81.
35. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*. 1889;1:571–73.
36. Ishikawa M, Hirano S, Tsuji T, et al. Management of metastasis to the thyroid gland. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:426–30.
37. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261–66.
38. Chacho MS, Greenebaum E, Mousouris HF, Schreiber K, Koss LG. Value of aspiration cytology of the thyroid in metastatic disease. *Acta Cytol*. 1987;31:705–12.
39. Iesalnieks I, Winter H, Bareck E, et al. Thyroid metastases of renal cell carcinoma: clinical course in 45 patients undergoing surgery. Assessment of factors affecting patients' survival. *Thyroid* 2008; 18:615–24.
40. Osawa M, Takigawa N, Kiura K, et al. Isolated metastasis of lung cancer to the thyroid gland. *Lung Cancer*. 2007;58:156–58.
41. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: Support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 1997;158:746–49.
42. Calzolari F, Sartori PV, Talarico C, et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases: Preliminary results of a multicentric study. *Anticancer Res* 2008;28:2885–88.
43. Mirallie E, Rigaud J, Mathonnet M, et al. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *J Am Coll Surg* 2005;200:203–07.