

Trabajo Original



Glándula tiroides: sitio inusual de metástasis

ORLANDI AM^{1*}, ALCARAZ G², BIELSKI L³, BRENTA G⁴, CASTRO JOZAMI L⁵, CAVALLO A⁶, GUERRA J⁶, ZUND S⁷ y MIEMBROS DEL DEPARTAMENTO DE TIROIDES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO.

¹Hospital Dr. T. Álvarez, Buenos Aires. Argentina. ²Hospital Dr. C. Durand, Buenos Aires. Argentina. ³Sanatorio Güemes, Buenos Aires. Argentina. ⁴Unidad Asistencial Dr. C. Milstein, Buenos Aires. Argentina. ⁵Hospital Británico, Buenos Aires. Argentina. ⁶Hospital Universitario Austral, Buenos Aires. Argentina. ⁷Instituto de Oncología Á. Roffo y Hospital Español de La Plata, Buenos Aires. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2021

Revisión: 2 de abril de 2021

Aceptado el 6 de junio de 2021

Palabras clave:

metástasis

tiroides

otros tumores

raras

RESUMEN

La glándula tiroides se caracteriza por tener una rica vascularización. Pese a ello, es un tejido poco habitual como asiento de metástasis (MTS), con una frecuencia que varía del 1 al 3%. Esta entidad no es habitualmente considerada como diagnóstico diferencial y no es incluida en el abordaje inicial de pacientes con nódulos tiroideos. Ante el diagnóstico, la terapéutica es controversial. Con el objetivo de evaluar el diagnóstico, tratamiento y evolución de las MTS de tumores en la tiroides se diseñó un estudio retrospectivo y multicéntrico. Se consignaron los datos clínicos, métodos de diagnóstico utilizados, conducta terapéutica implementada y la evolución al final del seguimiento. La serie incluyó 21 pacientes (62% mujeres), con una mediana de edad de 65 años (rango 37 a 85 años). El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de nódulo tiroideo (62%) seguida de síntomas compresivos (19%), bocio difuso (9%) y adenopatías (9%). Los tumores primarios más frecuentes tuvieron origen en riñón (48%), mama (23%) y pulmón (9%). En el 48% la ecografía tiroidea fue sospechosa de malignidad. El diagnóstico prequirúrgico de MTS en tiroides se realizó en 15/21 de los casos (71.4%) por Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y/o inmunohistoquímica (IHQ). El 76% de los pacientes de esta serie fueron intervenidos quirúrgicamente. Fallecieron por enfermedad oncológica 13 pacientes (62%), mientras que 3 (14%) sólo presentaron MTS en la glándula tiroides y permanecen vivos sin evidencia de enfermedad. Del 24% restante (n=5), se desconocen datos de su evolución. En conclusión: En esta serie el tumor que metastatizó más frecuentemente en tiroides fue el carcinoma renal. El inmunodiagnóstico fue de gran utilidad para la confirmación etiológica. La evolución y pronóstico dependen esencialmente de la biología del tumor primario. Finalmente, las MTS en la glándula tiroides como único sitio, mostrarían una mejor evolución, por lo cual sospechar su diagnóstico, permite una correcta estadificación y abordaje terapéutico.

*Autor para correspondencia: amorlandi68@gmail.com

ABSTRACT

Keywords:
metastasis
thyroid
other tumors
rare

The thyroid gland is characterized by its rich vascular supply, however, metastasis (MTS) in thyroid tissue are unusual, with a frequency from 1 to 3%. This entity is not usually considered as a differential diagnosis and is not included in the initial approach in patients with thyroid nodules. Once diagnosed, treatment is controversial. With the aim of evaluating the diagnosis, treatment and evolution of the MTS of tumors in the thyroid, a retrospective and multicenter study was designed. Clinical data, diagnostic tools, therapeutic management and evolution at the end of the follow-up were recorded. This series included 21 patients (62% female), with a median age of 65 years (range from 37 to 85 years old). The most frequent clinical presentation was the presence of a thyroid nodule (62%) followed by compression symptoms (19%), diffuse goiter (9%) and adenopathy (9%). Most common sites of primary tumors were kidney (48%), breast (24%) and lung (9%). Thyroid ultrasound was suspicious for malignancy in 48% of the cases. The preoperative diagnosis of thyroid metastasis was made by fine needle aspiration biopsy (FNAB) and/or immunohistochemistry (IHC) in 15/21 (71.4 %) of patients. Seventy six percent of patients in this series underwent surgery. Sixty-two percent (n = 13) died of cancer disease, 14% (n = 3) had single-organ thyroid MTS and are still alive with no evidence of disease. Follow-up data of the remaining 24% of patients (n = 5) is missing. In conclusion: In this series, renal carcinoma was the tumor that most frequently metastasized in the thyroid gland. Immuno-diagnosis was a very useful tool for etiological confirmation. The evolution and prognosis essentially depend on the biology of the primary tumor. Finally, the MTS in the thyroid gland as the only site, would show a better evolution, therefore suspecting its diagnosis allows a correct staging and therapeutic approach.

INTRUDUCCIÓN

La primera descripción de MTS en la glándula tiroides se atribuye a Virchow quien la documentó en 1871, en la autopsia de un paciente con tumor testicular^(1,2). Paradójicamente, la glándula tiroides es un tejido poco habitual de asiento de MTS, a pesar de su rica vascularización⁽²⁾.

El microambiente glandular, el rápido flujo sanguíneo arterial y las altas concentraciones de oxígeno y yodo, podrían prevenir el anclaje y posterior crecimiento de células tumorales circulantes⁽²⁾. Las MTS en tiroides son genética e histológicamente diversas y representan aproximadamente el 1% al 3% de todos los tumores malignos intervenidos quirúrgicamente por sospecha de cáncer en la glándula tiroides^(3,4,5). Sin embargo, su hallazgo en estudios de autopsias varía según las series entre el 0,46 y el 26,4%⁽⁶⁾. En el 20% de los casos el diagnóstico de los tumores malignos primarios y de sus MTS en la glándula tiroides guarda una relación sincrónica^(3,7). La edad media de presentación fue reportada mayoritariamente en la sexta década de vida^(3,8). La mayoría de las series clínicas describen que los tumores que más comúnmente metastatizan en tiroides son los renales, pulmonares, de mama y

colorrectales^(3,4,5,6,8,9) mientras que en estudios de autopsias mayoritariamente son los originados en pulmón y mama⁽⁶⁾. Su presentación es más frecuente en mujeres con una relación mujer/varón 1,4:1, y en tiroides con patología nodular previa^(3,5,10).

Con respecto al diagnóstico, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía mostró una menor especificidad y un mayor porcentaje de diagnósticos incorrectos en las MTS intratiroides en comparación con patología tiroidea primaria, especialmente si el origen del carcinoma es renal, de células escamosas o de alto grado de malignidad, por la incapacidad en este último caso para distinguirlo de un carcinoma anaplásico tiroideo^(5,11,12).

Los objetivos de este trabajo fueron: 1. Comunicar una serie de casos de MTS de diversos tumores primarios en tiroides. 2. Evaluar la utilidad de los métodos diagnósticos para poder objetivar el origen primario de la MTS y establecer el diagnóstico diferencial con patología tiroidea primaria. 3. Describir la conducta terapéutica efectuada y la evolución de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo retrospectivo, multicéntrico, con la participación de 10 instituciones (Hospitales Álvarez, Universitario Austral, Británico, Churrucá-Visca, Durand, Español de la Plata, Hospital de Alta Complejidad de Formosa, Italiano, Ramos Mejía, Unidad Asistencial Dr. César Milstein e Instituto de Oncología Ángel H. Roffo).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con confirmación citológica, con o sin inmunohistoquímica (IHQ), o histológica de MTS en tiroides, y pacientes con edad mayor o igual a 18 años. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: pacientes con tumores primarios de tiroides o linfomas primarios y edad menor a 18 años. Las variables analizadas fueron: a) Respecto a la presentación: sexo, edad, motivos de consulta, presencia de patología tiroidea previa. b) Respecto al diagnóstico oncológico primario: origen, forma de presentación (sincrónica/metacrónica) y evolución; y c) Respecto a los métodos diagnósticos: eficacia diagnóstica de: 1) ecografía tiroidea para clasificar las imágenes nodulares según los criterios de la guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinología y Asociación de Médicos Endocrinólogos (ACE/ACE/AME)(13), 2) PAAF guiada por ecografía y citología tiroidea e 3) IHQ. Respecto a la conducta terapéutica: realización o no de cirugía tiroidea y extensión de la tiroidectomía.

RESULTADOS

En el período comprendido entre 1985 y 2017 se recolectaron los datos de 21 pacientes con MTS en tiroides, 13 mujeres (62%) y 8 hombres (38%), relación mujer/varón 1,6:1. La edad promedio fue 61,63 años con una mediana de 65 años (rango 37 a 85) para ambos sexos. El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de nódulo tiroideo en 14/21 (62%), seguido por síntomas compresivos 4/21 (19%), bocio difuso 2/21 (9,5%) y adenopatías 2/21 (9,5%). (ver figura N° 1).

Tres de los 21 pacientes presentaban disfunción tiroidea previa (1 con antecedente de hipertiroidismo, 1 con antecedente de bocio y 1 no especificado). Los diagnósticos de los tumores

primarios en orden decreciente fueron riñón 10/21 (48%), mama 5/21 (24%), pulmón 2/21 (9,5%), neuroendocrino 2/21 (9,5%), colon y útero 1/21 (4,7%) respectivamente. Las MTS en tiroides fueron sincrónicas al tumor primario en 5 casos y metacrónicas en 8/10 cánceres renales; así como, en los 5 cánceres de mama, en 1/2 de origen pulmonar, 1/2 neuroendocrino y en los casos únicos de cáncer de colon y de útero.

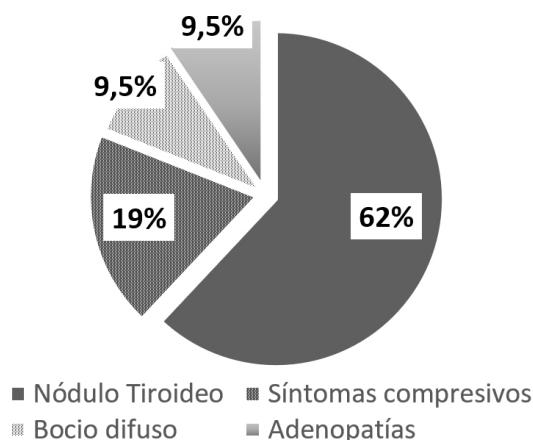
El lapso de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la MTS tiroidea mostró un rango de 10 a 168 meses (Md 41,5 meses). En la tabla I se resumen las características de la población de acuerdo al origen del tumor primario. Desde el punto de vista diagnóstico, la evaluación ecográfica mostró nódulos tiroideos con características de alto riesgo de malignidad en un 48% (10/21) y con riesgo intermedio en el 24% (5/21). En 6 pacientes (28%) no se contó con los datos ecográficos. El diagnóstico prequirúrgico de las MTS en tiroides se realizó por PAAF y/o IHQ en 15 pacientes. De las PAAF, 14 muestras fueron compatibles con muestras malignas sin especificación etiológica (presencia de células atípicas, o proliferaciones de posible origen metastásico), 1 muestra compatible con patología benigna, 1 contenido de quiste y 2 proliferaciones foliculares, mientras que en 1 caso, el resultado fue sospechoso del tumor primario. En los 11 pacientes en los que se realizó IHQ, este método permitió arribar al diagnóstico prequirúrgico de las MTS.

En cuanto al tratamiento, del total de pacientes de esta serie, 16 fueron intervenidos quirúrgicamente. Se realizó tiroidectomía total en 14 pacientes, hemitiroidectomía en 2 casos, mientras que 5 pacientes no fueron operados debido a enfermedad avanzada o consejo oncológico. Se constató el fallecimiento por la enfermedad primaria en 13 pacientes (61,90%), 3 se encontraban vivos y libres de enfermedad al momento del último control (14%) y de los 5 restantes se desconoce la evolución al momento del cierre del reclutamiento (23,8%). En la tabla II, se detallan el procedimiento quirúrgico y la evolución de los pacientes. La tiroides fue el único sitio de MTS en 3 pacientes (2 con tumores primitivos renales y 1 de mama), quienes permanecieron libres de enfermedad luego de la cirugía tiroidea hasta el último control consignado en la historia clínica.

Tabla I. Características demográficas de acuerdo al tumor primario.

Diagnóstico Oncológico n = 21	Número de pacientes (%)	Edad (Mediana)	Sexo F	Sexo M	Metástasis metacrónica (n)	Diagnóstico de metástasis (meses) Mediana y Rango
Riñón	10 (48)	65	5	5	8/10	27 (1 -168)
Mama	5 (24)	46	4	1	5/5	84 (8 – 156)
Pulmón	2 (9,5)	60	1	1	1/2	10
Neuroendócrino	2 (9,5)	60	1	1	1/2	84
Colon	1 (4,7)	68	1	0	0/1	-
Útero	1 (4,7)	76	1	0	1/1	108

Figura 1. Motivos de consulta (%)



DISCUSIÓN

En la práctica clínica, las MTS en tiroides son muy poco frecuentes. En este estudio multicéntrico recopilamos 21 pacientes con MTS intratiroides a lo largo de más de 35 años. En la experiencia de la Clínica Mayo, sólo 14 casos fueron encontrados luego de un período de 55 años, entre 1907 y 1962⁽¹⁴⁾, mientras que más recientemente durante el período 1980-2010, fueron confirmados 97 casos en la misma institución⁽⁸⁾. Este aumento podría reflejar un incremento real en los hallazgos de casos, o simplemente relacionarse con mejoras en la técnica y uso más frecuente de la PAAF⁽¹⁵⁾, de estudios por imágenes y también a la mayor sobrevida de pacientes con cáncer diseminado⁽¹⁶⁾.

En coincidencia con otras publicaciones de series clínicas, el carcinoma renal fue la neoplasia encontrada con más frecuencia, seguida por el carcinoma de mama y de pulmón^(3,5,8,17). Estos datos difieren de lo reportado en series de autopsias, donde los tumores de pulmón y mama fueron los más frecuentemente hallados^(6,8). A pesar de que los carcinomas de riñón y pulmón predominan en varones, encontramos mayor prevalencia de MTS intratiroides en mujeres con una relación mujer/hombre y una mediana de edad similar a la descrita en otras series^(3,6,10,19). Al igual que lo referido en la literatura, observamos que el motivo de consulta más frecuente fue la presencia de nódulo tiroideo, seguido por síntomas compresivos^(3,5,8). En concordancia con Chung y col⁽³⁾, la mayoría de los pacientes de nuestra serie se encontraban eutiroides al momento del diagnóstico.

Por otra parte, ha sido descripto que glándulas con patología previa, como bocio, neoplasias o tiroiditis, son más vulnerables al crecimiento metastásico debido a cambios metabólicos, con disminución en el contenido de oxígeno y de yodo. Además, ha sido postulado que las células neoplásicas metastásicas se depositarían más fácilmente en tejido tiroideo con rápido flujo vascular y cambios degenerativos, descriptos en neoplasias o nódulos adenomatoides, como consecuencia del suministro interrumpido de sangre^(2,3,10). Otros autores en cambio, han sugerido que el deterioro vascular por sí solo no sería suficiente

Tabla II. Pacientes operados según tumor primario y evolución oncológica

	Tiroidectomía Sí	Tiroidectomía no	Evolución (n° fallecidos)
Riñón	9	1	5/10
Mama	4	1	4/5
Pulmón	-	2	1/2
Neuroendocrino	2	-	1/1
Colon	-	1	1/1
Útero	1	-	1

para explicar la enfermedad metastásica encontrando una frecuencia similar de MTS en glándulas tiroideas normales o alteradas⁽²⁰⁾. En este sentido, no observamos en nuestra serie mayor frecuencia de MTS en glándulas con patología previa.

Las características ecográficas de los nódulos de origen tiroideo permiten discernir adecuadamente qué nódulo es sospechoso de malignidad⁽¹³⁾. Si bien no hay características ecográficas específicas para las MTS en tiroides^(5,21), las mismas pueden ser nodulares o aparecer como infiltración difusa de la glándula^(22,23). Habitualmente los nódulos metastásicos con alta sospecha se describen como sólidos, hipoecoicos, con márgenes irregulares, sin microcalcificaciones (a diferencia del carcinoma papilar tiroideo) y vascularización intratumoral al Doppler-color^(6,24,25). En relación a estas descripciones, observamos que casi la mitad de nuestros pacientes presentaron nódulos con este patrón ecográfico. La ecografía en MTS difusas describe una tiroides heterogénea, difusamente agrandada con líneas reticulares hipoecoicas internas y sin aumento de vascularización. Estos hallazgos son características únicas de metástasis difusas, independientemente de la neoplasia maligna primaria⁽²⁶⁾.

El diagnóstico citológico a través de la PAAF plantea un verdadero desafío debido a la amplia variedad de tipos histológicos y orígenes de los tumores primarios. Además, el diagnóstico de MTS puede ser más difícil sin los antecedentes clínicos que indiquen la existencia de un cáncer extratiroideo, especialmente cuando fueron diagnosticados varios años antes. En estudios multicéntricos la prevalencia promedio de neoplasias secundarias en tiroides ha sido estimada en 0,16% (rango 0,1% - 0,2%) de todas las PAAF realizadas y 1,9% (rango, 0,7% - 3,1%) de todas las PAAF diagnosticadas como malignas⁽¹⁶⁾. La sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica reportada en el diagnóstico de MTS tiroideas mediante la utilización de PAAF fue del 87-94%^(8,16), 93-100%^(8,16) y 81-86%^(8,11) respectivamente, con mejoría de los resultados cuando la muestra es evaluada por el citólogo en el momento de la realización del procedimiento^(8,11,27). Algunas características ayudan en el diagnóstico diferencial entre malignidad primaria tiroidea y enfermedad metastásica. Rosai y col⁽²⁸⁾ han descripto

un patrón de infiltración de las MTS, con folículos rodeados y deformados por las células tumorales, pero rara vez infiltrados, a diferencia de lo que ocurre con los tumores primarios, que tienden a mantener una granularidad intracitoplasmática no observada en las MTS. Debido a las dificultades diagnósticas mencionadas, Chung y col⁽³⁾ han mostrado que la PAAF preoperatoria de MTS intratiroides brinda un diagnóstico incorrecto en el 24% de los casos. La mayoría de los resultados no diagnósticos fueron reportados como benignos o indeterminados⁽³⁾. En nuestra serie, de 19 pacientes en quienes se realizó PAAF, la misma se informó como maligna sin especificar en 14 y en 1 caso fue confirmatoria de MTS, mientras que en 11 casos la IHQ, permitió arribar al diagnóstico. Dada la baja sensibilidad diagnóstica de la PAAF en metástasis tiroidea descrita en algunas series, algunos autores proponen realizar una biopsia con aguja gruesa como método alternativo, ya que resultó precisa, efectiva y bien tolerada. Asimismo, la técnica provee suficiente material para realizar inmunodiagnóstico (esencial para la confirmación diagnóstica) que no siempre se logra a través de la PAAF^(12,24). En forma similar a lo reportado en la literatura^(3,4,10,22,25), el 76% de nuestros pacientes tuvieron MTS metacrónicas.

Coincidentemente con la biología tumoral de la neoplasia primaria, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de las MTS en el cáncer primario de pulmón es más corta que la observada en la mayoría de los otros cánceres primarios^(3,29). En nuestra casuística, 1/2 pacientes con MTS de cáncer de pulmón la aparición fue sincrónica y en el otro caso metacrónica con 10 meses de diferencia entre el hallazgo del tumor primario y la MTS. Si bien las MTS del carcinoma renal suelen aparecer en forma tardía, y en ocasiones después de varias décadas^(19,30), en nuestra serie la mediana de aparición fue de 27 meses, mucho menor a la de 8,8 años observada por Beutner y col⁽³¹⁾. Chung y col⁽³⁾ recopilaron los intervalos promedio entre el diagnóstico del tumor primario y la MTS intratiroidea. Los mismos fueron 68 meses para el carcinoma renal, 48,2 meses para el de mama y 41,5 para el colorrectal. El intervalo más prolongado se observó en los sarcomas (promedio 75 meses) y el más breve de tan sólo 4,5 meses en el carcinoma de pulmón⁽³⁾.

Por la imposibilidad ética de realizar ensayos prospectivos que aborden el rol de la cirugía en la enfermedad metastásica en tiroides, es difícil establecer recomendaciones. La mayoría de los autores^(4,5,6,8,10,30,31,32,33) sugieren la conducta quirúrgica cuando no hay otro órgano involucrado, especialmente en aquellos tumores de lento crecimiento como mama o riñón^(6,7,8,31). Sin embargo, en aquellos pacientes que padecen enfermedad avanzada con mal pronóstico, se sugiere evitar la cirugía tiroidea^(6,11,22,25). Coincidiendo con lo antedicho, en nuestra serie la mayoría (76%) de los pacientes fueron tiroidectomizados. Los restantes 5 (24%) no se intervinieron por presentar enfermedad sistémica avanzada. Tres de los pacientes operados sólo presentaron MTS únicas en tiroides, encontrándose vivos y libres de enfermedad al último control.

En relación a la extensión de la tiroidectomía, el objetivo debe ser remover la enfermedad con margen adecuado. En el caso de compromiso unilateral, la mayoría de los autores recomiendan

lobectomía para minimizar la morbilidad sobre las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo inferior contralateral. Aunque algunos autores sugieren que la lobectomía puede asociarse con márgenes positivos⁽³⁴⁾ y mayor recurrencia⁽⁴⁾, la tiroidectomía total no es mandatoria, en tanto y en cuanto se logren márgenes libres, por lo cual su indicación quedaría reservada a la enfermedad multifocal. Russell y col⁽⁴⁾ observaron que los pacientes tiroidectomizados experimentaron mejor evolución. Esto fue más evidente para las MTS del carcinoma renal, donde la mediana de supervivencia para los pacientes con tratamiento expectante fue de 6 meses versus 27 meses para aquéllos que se sometieron a cirugía tiroidea. Sin embargo, es probable que estos resultados estuvieran sujetos a sesgo, al favorecer un enfoque expectante en pacientes con enfermedad más agresiva. En ocasiones la tiroidectomía se plantea para controlar la enfermedad local y prevenir síntomas como disnea o disfagia por extensión de las MTS a tejidos circundantes⁽³⁵⁾. Si bien en varias series se describen casos esporádicos que logran supervivencia a largo plazo después de la resección tiroidea^(35,36,37,38), el pronóstico de los pacientes con MTS en tiroides dependerá de la biología del tumor primario, el volumen y número de MTS, el curso de la enfermedad y las comorbilidades del paciente⁽⁶⁾.

CONCLUSIONES

Las MTS clínicamente evidentes en la glándula tiroides son muy poco frecuentes, sin embargo, en pacientes con nódulo tiroideo y antecedentes de malignidad aún diagnosticada varios años antes, debe considerarse la posibilidad de enfermedad metastásica. En nuestra serie el tumor que más frecuentemente metastatózó en tiroides fue el carcinoma renal. El diagnóstico adecuado permitió la correcta estadificación y posterior abordaje terapéutico. El 72% de nuestros pacientes presentó hallazgos ecográficos con alto o intermedio riesgo de malignidad, lo que mostró la importancia diagnóstica de este método. El inmunodiagnóstico resultó de gran utilidad para la confirmación etiológica.

Nuestros resultados avalan la tiroidectomía en pacientes con metástasis únicas y buen estado general, mientras que en casos con enfermedad oncológica primaria avanzada y compromiso multiorgánico, este procedimiento parecería ser de escasa utilidad. La evolución y pronóstico dependen esencialmente de la biología del tumor primario, teniendo en cuenta que las metástasis únicas en tiroides tienen generalmente un pronóstico más favorable. El manejo de las MTS en tiroides difiere significativamente de las neoplasias tiroideas primarias, por lo cual, es necesaria una estrecha comunicación entre los equipos multidisciplinarios involucrados para adecuar los tratamientos a la condición de cada paciente en forma individual preservando la mejor calidad de vida posible.

BIBLIOGRAFIA

1. **Virchow R.** Pathologie des Tumeurs. Aronsson s French translation 1871, 2, 283 and 3, 243
 2. **Willis RA.** Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol.* 1931; VII:187-208.
 3. **Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M.** Metastases to the thyroid: A review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012; 22:258-68.
 4. **Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J.** Nonthyroid metastases to the thyroid gland: Case series and review with observations of primary pathology. *Otolaryngol Head Neck Sur.* 2016; 155:961-8.
 5. **Battistella E, Pomba L, Mattara G, Franzato B, and Toniato A.** Metastases to the thyroid gland: review of incidence, clinical presentation, diagnostic problems and surgery, our experience. *J Endocrinol Invest.* 2020; May 8. doi:10.1007/s40618-020-01282-w. Online ahead of print.
 6. **Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen R, et al.** Metastasis to the thyroid gland: a critical review. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24:1533-9.
 7. **McCabe DP, Farrar WB, Petkov TM, Finkelmeier W, O'Dwyer P, James A.** Clinical and pathologic correlations in disease metastatic to the thyroid gland. *Am J Surg.* 1985; 150:519-23.
 8. **Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H.** Metastasis to the thyroid gland: Report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38:338-42.
 9. **Moghaddam PA, Cornejo CM, Khan A.** Metastatic carcinoma to the thyroid gland: A single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2013; 24:116-24.
 10. **Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD.** Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2002; 95:1869-78.
 11. **Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK.** Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol.* 2005; 62:236-41.
 12. **Choi SH, Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Song DE, Kim JK, et al.** Diagnosis of metastases to the thyroid gland: Comparison of Core-Needle Biopsy and Fine-Needle Aspiration. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154:618-25.
 13. **Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Mack Harrell R, Hegedus L et al.** Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Prac.* 2016; 22 :1-60.
 14. **Wychulis, A.R., Beahrs, O.H. & Woolner, L.B.** Metastasis of carcinoma to the thyroid gland. *Annals of Surgery.* 1964; 160:169-77.
 15. **Nakhjavani, M.K., Gharib, H., Goellner, J.R. & van Heerden, J.A.** Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer.* 1997; 79:574-8.
 16. **Pusztaszeri M, Wang H, Cibas ES, Powers CN, Bongiovanni M, Ali S et al.** Fine-Needle Aspiration Biopsy of Secondary Neoplasms of the Thyroid Gland: A Multi-Institutional Study of 62 Cases. *Cancer (Cancer Cytopathol).* 2015; 123:19-29.
 17. **Chen H, Nicol TL, Udelsman R.** Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. *World J Surg.* 1999; 23:177-81.
 18. **Berge T, Lundberg S.** Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study. *Acta Pathol Microbiol Scand. Suppl*1977; 1-235 [PMID: 269649].
 19. **Khaddour K, Marernych N, Ward W, Liu J and Pappa T.** Characteristics of clear cell renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019; 7:3474-85.
 20. **Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA.** Secondary malignant tumors of the thyroid gland. *Cancer.* 1956; 9:306-9.
 21. **Chung SY, Kim EK, Kim JH, Oh KK, Kim DJ, Lee JH, et al.** Sonographic findings of metastatic disease of the thyroid. *Yonsei Med J.* 2001; 42:411-7.
 22. **Saito Y, Sugitani I, Toda K, Yamada K, Fujimoto Y.** Metastatic thyroid tumors: ultrasonographic features, prognostic factors, and outcomes in 29 cases. *Surg Today.* 2013; 44:55-61.
 23. **Liu R, Chen C, Huang X, Zhu Q, and Xia Y.** Ultrasonography of Extrathyroidal Diseases Mimicking Intrinsic Thyroid Lesions. *Ultrasound Quarterly.* 2019; 35: 301-7.
 24. **Song OK, Koo JS, Kwak JY, Moon HJ, Yoon JH, Kim EK, et al.** Metastatic renal cell carcinoma in the thyroid gland: ultrasonographic features and the diagnostic role of core needle biopsy. *Ultrasonography.* 2017; 36:252-9.
 25. **Zhang I, Liu Y, Li X, Gao BS, W, Sheng BS C.** Metastases to the thyroid gland. A report of 32 patients in PUMCH. *Medicine.* 2017; 96:e7927.
 26. **Kim HK, Kim SS, Oak CY, Kim SJ, Yoon JH, Kang HC.** Diffuse metastases to the thyroid: unique ultrasonographic finding and clinical correlation. *J Korean Med.* 2014; 29:818-24.
 27. **Hookim K, Gaitor J, Reid M.** **Secondary Tumors Involving the Thyroid Gland.** A Multi Institutional Analysis of 28 Cases diagnosed on Fine Needle Aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2015; 43:904-11.
 28. **Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA.** Tumours of the thyroid gland. En: Atlas of tumour pathology. Armed Forces Institute of Pathology. American Registry of Pathology. Rosai J, Sobin LH, editors. Washington DC, USA, pag 65, 1999.
 29. **Can AS, Koksai C.** Thyroid metastases from small cell lung carcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2015; 9:231. DOI: 10.1186/s13256-015-0707-4.
 30. **Kihara M, Yokomise H, Yamauchi A.** Metastases of renal cell carcinoma to the thyroid gland 19 years after nephrectomy: A case report. *Auris Nasus Larynx.* 2004; 31:95-100.
 31. **Beutner U, Leowardi C, Bork U, Lüthi C, Tarantino I, Pahernik S, et al.** Survival after renal cell carcinoma metastasis to the thyroid: Single center experience and systematic review of the literature. *Thyroid.* 2015; 25:314-24.
 32. **Calzolari F, Sartori PV, Talarico C, Parmeggiani D, Beretta E, Pezzullo L et al.** Surgical treatment of intrathyroid metastases: preliminary results of a multicentric study. *Anticancer research.* 2008; 28:2885-8.
-

-
33. **Cao J, Yu YE, Li NN, Wu YX, Shi JN, Fang MY.** Thyroid metastasis from non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019; 12:3013-21.
 34. **Ishikawa M, Hirano S, Tsuji T, Ito J.** Management of metastasis to the thyroid gland. *Auris Nasus Larynx.* 2011; 38:426-30.
 35. **Cichoń, S, Anielski, R, Konturek, A, Barczyński, M, & Cichoń, W.** Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2006; 391:581-7.
 36. **Iesalnieks I, Winter H, Bareck E, Sotiropoulos G.C, Goretzki P.E, Klinkhammer-Schalke M 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.
 37. **Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E et al.** Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol.* 2007; 66:565-71.
 38. **Kanazawa, Y, Kikuchi, M, Imai, Y, Katakami, N, Kaihara, S, & Shinohara, S.** Successful treatment of a mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm of the colon with metastases to the thyroid gland and liver. *Case Reports in Otolaryngology.* 2020; 2020:5927610. DOI: 10.1155/2020/5927610.
-