



## Monografía

# Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento



Angelica Schmidt\*, Graciela Cross y Fabián Pitoia

Hospital de Clínicas «José de San Martín», División Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2017

Aceptado el 4 de mayo de 2017

On-line el 3 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Cáncer de tiroides

Inhibidores de tirosina cinasa

Refractariedad

Radioyodo

Metástasis a distancia

### R E S U M E N

La presencia de metástasis a distancia en el cáncer diferenciado de tiroides es un hecho infrecuente que ocurre en menos del 10% de los pacientes. Cuando sucede, la supervivencia a 10 años disminuye significativamente. La curación es el objetivo primario, pero dado que 2 tercios de los tumores metastásicos se volverán radiorrefractarios en su evolución, la finalidad terapéutica es estabilizar la enfermedad y tratar sus síntomas. En la última década, el manejo de estos pacientes cambió radicalmente con el advenimiento de las terapias con blancos moleculares. El objetivo de esta revisión es describir las características de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presenten metástasis a distancia, la supervivencia global, los métodos diagnósticos utilizados, y los tratamientos locales y sistémicos disponibles.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: Diagnosis and treatment

#### A B S T R A C T

Distant metastases occur in less than 10% of patients with differentiated thyroid carcinoma. In these patients, overall survival at 10 years is considerably reduced. Whereas cure is the initial goal of treatment, stabilisation of the disease and management of symptoms have become the primary objective in many patients with persistent radio-iodine refractory progressive disease. In the last decade, several targeted therapies have shown encouraging results in patients with advanced disease. The objective of this review is to describe the characteristics, diagnosis, overall survival, and the local and systemic available treatments for patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Keywords:

Thyroid cancer

Tyrosine kinase inhibitors

Refractory

Radio-iodine

Distant metastases

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelica.schm@gmail.com](mailto:angelica.schm@gmail.com) (A. Schmidt).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.05.001>

0326-4610/© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina maligna más común y constituye un 1-2% de todos los cánceres. La mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad localizada cervical, con un pronóstico excelente y una sobrevida mayor al 97% a 10 años<sup>1</sup>. Sin embargo, un subgrupo de pacientes (menos del 10%) presentará metástasis a distancia; 2 tercios de ellos se volverán refractarios al tratamiento con yodo radiactivo<sup>2</sup>, con disminución considerable de la supervivencia. En promedio, luego del diagnóstico de radiorrefractoriedad, la supervivencia es del 25-40% a los 5 años y de menos del 10% tras 10 años de seguimiento<sup>2,3</sup>.

Cuando aparecen metástasis a distancia radiorrefractorias, las posibilidades de remisión completa son escasas con el tratamiento estándar (0-30%)<sup>3,4</sup>. Entonces, el objetivo terapéutico es evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad y tratar los síntomas que se generen. En los últimos años, el tratamiento de estos pacientes presentó un cambio radical con el advenimiento de las terapias con blancos moleculares denominados inhibidores multikinásas (IMK). Justamente, uno de los principales dilemas actuales es dilucidar cuándo iniciarlo, ya que implica modificar la calidad de vida del paciente en pos de enlentecer la progresión de la enfermedad, sin saber a ciencia cierta si esto tendrá impacto en la supervivencia global<sup>5</sup>.

## Presentación y manifestaciones clínicas

En la mitad de los casos, las metástasis a distancia de los tumores diferenciados de tiroides se encuentran presentes en el momento del diagnóstico (metástasis sincrónicas) y en el resto se diagnosticarán en el seguimiento, luego de los 6 meses del diagnóstico del tumor tiroideo (metástasis metacrónicas). Solamente un 15% aparecerá luego de 10 años del diagnóstico<sup>3,6,7</sup>. Las metástasis sistémicas son más frecuentes en pacientes con tumores de gran tamaño y extensión local, y se presentan de manera muy infrecuente (menos del 1%) en pacientes con microcarcinomas.

El mecanismo molecular exacto que predispone a la diseminación de la enfermedad a distancia se desconoce<sup>8,9</sup>. Las localizaciones más frecuentes son: pulmones (50%), huesos (25%), ambos (20%) y, con mucha menor frecuencia, otros sitios como cerebro, hígado y piel (3-5%)<sup>3,6,10,11</sup>. También se reportaron metástasis raras en otros sitios<sup>12</sup>.

Las metástasis pulmonares son generalmente asintomáticas. Cuando aparecen síntomas como dolor torácico, disnea, tos y hemoptisis, en general, se tratará de metástasis voluminosas o en pacientes con compromiso bronquial o pleural, de desarrollo tardío<sup>6</sup>.

Las metástasis óseas son generalmente lesiones múltiples y osteolíticas, localizadas en esqueleto axial, costillas, pelvis, huesos largos, esternón y base de cráneo<sup>13,14</sup>. Hasta el 85% de los pacientes con metástasis óseas presentará dolor, inflamación o complicaciones ortopédicas<sup>3,6</sup>. En un estudio retrospectivo, Farooki et al.<sup>15</sup> encontraron que 2 tercios de los pacientes presentó eventos esqueléticos dentro del año del diagnóstico de las metástasis óseas. La incidencia de

fracturas patológicas fue del 13%, siendo la más frecuente el aplastamiento vertebral. La presencia de compresión medular, entre aquellos con metástasis en columna vertebral, ocurrió en el 28% de los pacientes. En un estudio retrospectivo y multicéntrico del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, que incluyó a 47 pacientes con metástasis óseas, se demostró que la principal manifestación fue el dolor en el sitio metastásico (70%). En su mayoría fueron lesiones múltiples (68%) y la localización más frecuente fue vertebral (36%). Los marcadores de remodelado óseo estuvieron elevados en el 29% de los pacientes, sin hipercalcemia en los pacientes evaluados<sup>16</sup>. Por otro lado, la presencia de hipercalcemia maligna generada por metástasis óseas de tumores tiroideos ocurre en menos del 3% de los estudios publicados<sup>6,15,16</sup>.

Los pacientes con metástasis cerebrales pueden evidenciar síntomas neurológicos, aunque la mayoría son asintomáticos<sup>11</sup>. Las metástasis cutáneas pueden observarse en pacientes con enfermedad avanzada y extensamente diseminada, en forma de lesiones únicas o múltiples, asintomáticas<sup>17</sup>.

## Evaluación diagnóstica

Antes de describir los métodos diagnósticos que se emplean para la detección de metástasis a distancia, es importante enfatizar que el hallazgo de estas lesiones se realiza, habitualmente, en el contexto de un cáncer de tiroides conocido. Cuando el escenario se invierte, es decir, cuando se encuentran lesiones óseas o pulmonares en un paciente con un nódulo tiroideo, el médico debe sospechar el diagnóstico de cáncer de tiroides, descartando antes otras posibilidades. Debe tenerse en cuenta que las metástasis a distancia en el cáncer de tiroides son infrecuentes y en muy pocas ocasiones generarán el síntoma inicial que llevará a su diagnóstico. Por otra parte, los nódulos tiroideos son muy frecuentes (prevalencia 30-50%) y solo el 5-10% de ellos serán malignos. Por ello, se requerirá realizar una biopsia de las lesiones metastásicas para demostrar su origen tiroideo, antes de proceder a tratamientos agresivos<sup>9</sup>. Del mismo modo, el descubrimiento de lesiones secundarias en pacientes en seguimiento por un cáncer de tiroides, cuando los niveles de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (aTg) son bajos o indetectables y el rastreo corporal total con <sup>131</sup>I (RCT) no muestra captación, debe poner en duda el origen tiroideo y se debe considerar la realización de una biopsia para confirmar o descartar la procedencia tiroidea<sup>9</sup>.

### Medición de niveles de Tg sérica

La producción de Tg se mantiene en casi todos los pacientes con CDT y es un marcador sensible y específico para detectar una recurrencia de enfermedad<sup>9,18</sup>. Los pacientes con metástasis a distancia que no presenten interferencias en el dosaje de Tg tendrán, casi siempre, niveles detectables o elevados de Tg durante el tratamiento supresivo con levotiroxina. El hallazgo de Tg indetectable bajo terapia hormonal es muy infrecuente y puede asociarse con el hallazgo de micronódulos pulmonares o con variantes histológicas pobremente

diferenciadas, incapaces de sintetizarla, a pesar de gran extensión de la enfermedad<sup>3,6,19,20</sup>. La determinación de Tg luego del estímulo de tirotrófina (TSH), tanto posterior a la suspensión de la terapia con levotiroxina o al uso de TSH recombinante humana (TSHrh), aumenta la sensibilidad para la detección de tejido neoplásico, hallándose valores habitualmente mayores a 10 ng/ml en el contexto de metástasis a distancia. Los valores de Tg tras suspensión de levotiroxina son generalmente mayores a los encontrados después de TSHrh<sup>21</sup>.

Los niveles de Tg son, generalmente, más elevados en pacientes con carcinoma de estirpe histológica folicular, comparados con los carcinomas papilares. También serán más elevados en el caso de metástasis óseas comparadas con las pulmonares aisladas y en pacientes con lesiones pulmonares macronodulares vs. las micronodulillares<sup>19,20</sup>.

Durante et al. analizó a 444 pacientes con metástasis a distancia<sup>3</sup>. A 174 pacientes se les realizó medición de Tg en el momento del diagnóstico de enfermedad diseminada; el 97% presentó Tg detectables bajo tratamiento con levotiroxina y solo el 3% (n=5) tuvo Tg indetectable. De los 211 pacientes en quienes se obtuvo determinación de Tg con suspensión del tratamiento con levotiroxina, todos tuvieron Tg elevada, el 97% > 10 ng/ml y el 3% entre 5-9 ng/ml<sup>3</sup>. Recientemente, Miyauchi et al. han demostrado que el tiempo de duplicación de Tg menor a un año es predictor de metástasis a distancia y se relaciona con un mayor riesgo de morir a causa de la enfermedad<sup>22</sup>. En los pacientes que presenten niveles elevados de Tg, sin evidencia de enfermedad localizada en cuello, deberán solicitarse estudios adicionales con el fin de detectar lesiones a distancia, especialmente cuando se observa una tendencia a incrementarse en el tiempo<sup>9</sup>.

### Métodos por imágenes

#### Rastreo corporal total con radioyodo

Luego de una dosis ablativa o terapéutica de <sup>131</sup>I, está indicado realizar siempre un rastreo a los 5-7 días, debido a que entre el 10 y el 26% de los pacientes pueden presentar focos adicionales de enfermedad, que modifican la estadificación inicial<sup>23</sup>. El rastreo diagnóstico tiene una baja sensibilidad, por lo que solo está indicado en situaciones puntuales<sup>9</sup>.

#### Tomografía computarizada, resonancia nuclear magnética y centellograma óseo

La TAC de tórax es el método más sensible para el diagnóstico de lesiones pulmonares, ya que es capaz de detectar micronódulos de hasta 2 mm<sup>18</sup>. Las metástasis óseas son en general osteolíticas puras, por lo que en el centellograma óseo puede verse disminución o solo moderado aumento de la captación, y han sido reportados un gran porcentaje de falsos positivos<sup>24</sup>. El compromiso óseo, así como su extensión hacia los tejidos circundantes, se visualiza mejor con tomografía por emisión de positrones con 18 flúor-desoxi-glucosa (<sup>18</sup>FDG PET/CT), RNM o TAC<sup>25</sup>. La RM es el método de elección para metástasis cerebrales, óseas o hepáticas. La TAC o RM de cerebro o abdomen deben considerarse en pacientes con Tg elevada e imágenes de cuello y tórax normales, o en aquellos que presenten síntomas referidos a esos órganos<sup>9</sup>.

#### <sup>18</sup>FDG PET-CT

La Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) recomienda la realización de <sup>18</sup>FDG-PET CT en pacientes con CDT de alto riesgo o en aquellos con Tg elevada que presenten RCT <sup>131</sup>I negativo. En estos pacientes, ha demostrado una sensibilidad del 83% (50-100%) y una especificidad del 84% (42-100%). Debe considerarse también en la estadificación inicial de cánceres pobremente diferenciados y carcinomas de células de Hürthle invasivos, o en aquellos con metástasis a distancia ya conocidas, para determinar el pronóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento, en caso de utilizar terapias sistémicas. En aquellos pacientes que presenten Tg estimuladas menores de 10 ng/ml, la sensibilidad de la PET-CT es baja (menos del 30%), por lo que se aconseja su utilización principalmente en pacientes con niveles de Tg estimulada ≥ 10 ng/ml, aunque no existe un punto de corte de Tg que determine en quiénes debe realizarse este estudio<sup>26,27</sup>. Es importante tener en cuenta que los tumores poco diferenciados podrían no secretar Tg, por lo que, al igual que los pacientes con aTg positivos, tendrían Tg bajas o indetectables.

La sensibilidad de la PET-CT aumenta poco al realizarse luego del estímulo con TSH y su relevancia clínica no es clara. Tampoco hay estudios que demuestren mejoría del valor pronóstico del método al realizarse tras el estímulo<sup>9</sup>. Una mención aparte merecen aquellos pacientes con aTg positivos, en quienes después de 3-5 años de la tiroidectomía total persisten con niveles positivos o ascendentes. Existen varios trabajos que indican la utilidad del <sup>18</sup>FDG PET-CT, aunque por el momento no existe una indicación clara para su uso en este contexto<sup>9,28</sup>. La captación tumoral de <sup>18</sup>FDG es un factor predictivo negativo para la respuesta al tratamiento con <sup>131</sup>I y también es un indicador pronóstico de agresividad tumoral y de supervivencia<sup>29,30</sup>.

### Biopsia

Es importante asegurarse del origen tiroideo de lesiones a distancia, en particular en aquellos pacientes con lesiones metastásicas a distancia asociadas a niveles de Tg bajos o indetectables por la presencia de ATG, o cuando la localización o características de las metástasis no sean las habituales para un cáncer de tiroides<sup>9</sup>.

### Pronóstico y supervivencia

La tasa de supervivencia global desde el momento de detección de las metástasis a distancia es de 40-47% a 10 años<sup>6,7,9,20</sup>. Sin embargo, la supervivencia será variable según las características del paciente:

1. *Captación de yodo*: en pacientes con captación de <sup>131</sup>I es del 56-69% a 10 años, mientras que en aquellos con ausencia de captación es de solo 10-38%<sup>3,31</sup>.

2. *Localización de metástasis a distancia*: pacientes con metástasis de localización únicamente pulmonar tienen un mejor pronóstico comparados con los que tienen metástasis en otros sitios<sup>32,33</sup>. La supervivencia a 10 años en estos varía del 42 al 85%, mientras que cuando existen metástasis óseas es de solo el 13-21%<sup>13,20,32,34</sup>. Cuando aparecen metástasis cerebrales, la supervivencia, en general, es de un año<sup>35</sup>.

**Tabla 1 – Factores pronósticos del CDT con metástasis a distancia**

Factor	Favorable	Desfavorable
Edad <sup>6,7,10,31,32,34</sup>	< 45	> 45
Captación <sup>131</sup> I <sup>3,31</sup>	Captación pulmonar difusa bilateral	Pulmonar focal o ausente
18FDG PET-CT <sup>26,27,30</sup>	Negativo o bajo SUV	Alta captación
Localización <sup>3,20</sup>	Única pulmonar u ósea	Múltiples
Tamaño de las lesiones <sup>3,7,10,20,32</sup>	No visible o micronódulos (<1 cm) en pulmón, u óseas sin correlato en imágenes	Macronódulos pulmonares (>1 cm) visibles por imágenes en hueso
Tg estimulada al diagnóstico de M1 <sup>61</sup>	< 400 ng/ml	> 400 ng/ml
Histología <sup>7,10,33</sup>	Papilar	Folicular o pobremente diferenciado

Tg: tiroglobulina.

3. *Edad y características de las metástasis:* la supervivencia a 10 años fue del 95% en pacientes < 40 años en el momento del diagnóstico, con metástasis pulmonares micronodulillares; fue del 14% en > 40 años con metástasis macronodulares o metástasis óseas múltiples, y del 64% en > 40 años con metástasis micronodulillares o < 40 años con metástasis macronodulares<sup>3</sup>. Los factores pronósticos se muestran en la [tabla 1](#).

## Tratamiento

### Terapia supresiva con levotiroxina

La TSH desempeña un papel fundamental en la regulación del crecimiento y proliferación de la célula tiroidea<sup>36</sup>. Es por esto que la terapia supresiva con levotiroxina podría enlentecer el crecimiento de tumores TSH-dependientes<sup>36</sup>. El nivel óptimo de TSH es controvertido, pero en los pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda mantenerla por debajo de 0,1 mUI/l<sup>9</sup>. Se discute si una supresión menor podría dar beneficios superiores, aunque este valor de TSH se asoció a mejores resultados clínicos en un estudio aislado<sup>37</sup>. La terapia supresiva no está exenta de efectos adversos (EA) y se vincula con exacerbación de cardiopatía isquémica, aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes añosos y una mayor frecuencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas<sup>38</sup>. Por estos motivos, debe evaluarse el beneficio vs. el riesgo que conlleva el hipertiroidismo subclínico según la situación clínica de cada paciente en particular<sup>9</sup>.

### Radioyodo

Los objetivos del tratamiento con yodo radiactivo en los pacientes con metástasis a distancia son: curación, disminución de la tasa de recurrencia o paliativo. Desafortunadamente, la literatura existente sobre la efectividad del <sup>131</sup>I en lograr estos objetivos es controvertida. En primer lugar, no existen estudios prospectivos que demuestren que el tratamiento con yodo radiactivo mejore la supervivencia, disminuya las recurrencias o tenga efectos paliativos importantes. En segundo lugar, a pesar de que hay varios estudios retrospectivos disponibles, son muy heterogéneos y los resultados son contradictorios<sup>4</sup>. De todas formas, el <sup>131</sup>I es el tratamiento más utilizado para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado metastásico<sup>9</sup>. La preparación correcta antes

del tratamiento con radioyodo consiste en la suspensión del tratamiento con levotiroxina durante 3 a 4 semanas para lograr un nivel arbitrario de TSH > 30 mUI/l, asociado a una dieta con bajo contenido en yodo por 1-2 semanas. Los pacientes que presenten metástasis cerebrales o en la columna vertebral, con riesgo de compresión medular, deben recibir tratamiento con corticoides previo a la dosis de <sup>131</sup>I<sup>9</sup>. La utilización de TSHrh no está aprobada para la utilización en pacientes con metástasis a distancia. De todas formas, puede considerarse en pacientes seleccionados que presenten enfermedades clínicas o psiquiátricas graves que podrían exacerbarse al inducir el hipotiroidismo o en pacientes con hipopituitarismo, incapaces de elevar la TSH<sup>9</sup>.

El tratamiento con <sup>131</sup>I se repetirá cada 6-12 meses, según el caso, hasta la negativización del RCT posdosis o hasta que el paciente se considere refractario<sup>9</sup>.

La eficacia al tratamiento radiactivo se evalúa con parámetros funcionales (Tg sérica y porcentaje de captación de <sup>131</sup>I en el RCT posdosis) y anatómicos (evaluación del volumen tumoral) a través de imágenes, utilizando los criterios RECIST 1.1<sup>39</sup>. Las respuestas favorables se caracterizan por disminución paralela en el tamaño tumoral, la captación de <sup>131</sup>I y los niveles de Tg. En cambio, una disminución o ausencia en la captación de <sup>131</sup>I, sin una disminución análoga en el volumen tumoral, implica la ausencia de células tumorales bien diferenciadas, que conservaban la capacidad de captar <sup>131</sup>I y la persistencia de células poco diferenciadas que, probablemente, van a progresar. Estos pacientes se consideran radiorrefractarios, por lo que continuar con el tratamiento con <sup>131</sup>I será inefectivo<sup>2</sup>. De los 444 pacientes con metástasis por CDT en el estudio de Durante et al.<sup>3</sup>, el 70% presentó inicialmente lesiones que captaron <sup>131</sup>I, y de estos, el 42% logró una respuesta completa al tratamiento con radioyodo con la desaparición total de las lesiones en las imágenes. En este trabajo, finalmente, el 29% del total de pacientes logró curación con el tratamiento con yodo radiactivo<sup>3</sup>. La probabilidad de responder al tratamiento con <sup>131</sup>I dependerá de varios factores: será mayor en pacientes jóvenes (< 40-45 años), con metástasis pulmonares micronodulares o miliariformes, histología de estirpe papilar, y ausencia de captación de <sup>18</sup>FDG en la PET-CT<sup>3,6,20,29,32,34,40</sup>. Por otro lado, las metástasis óseas que presentan correlato estructural en las imágenes, excepcionalmente responden al tratamiento con radioyodo, pero muchos pacientes se beneficiarán presentando mejoría sintomática, estabilización de las lesiones o respuestas parciales<sup>13</sup>. Algunos pacientes con lesiones óseas pequeñas pueden responder

**Tabla 2 – Probabilidad de respuesta al tratamiento con <sup>131</sup>I**

Localización	Alta probabilidad	Baja probabilidad
Pulmonar	Captación <sup>131</sup> I difusa micronodular o sin correlato tomográfico PET-FDG18 negativo. Edad < 40 años	Captación focal <sup>131</sup> I o ausente macronodular PET-FDG18 positivo. Edad > 40 años
Ósea	Captación <sup>131</sup> I pequeñas, escaso número	Ausencia de captación. Extensas, múltiples
Cerebral	Adyuvante y paliativo, escasa respuesta	En general
Otras	No hay datos	No hay datos

al tratamiento con radioyodo<sup>41</sup>. La [tabla 2](#) muestra la probabilidad de respuesta al tratamiento con <sup>131</sup>I, según la localización de las metástasis<sup>4</sup>.

Dos tercios de los pacientes con metástasis a distancia dejarán de responder al tratamiento con radioyodo en algún momento de su evolución<sup>2</sup>. Luego del diagnóstico de radiorrefractoriedad, la expectativa de vida es de 3 a 5 años<sup>2,3</sup>. Se considerarán refractarios aquellos pacientes que presenten<sup>2,9,21</sup>:

*Enfermedad metastásica que no capta <sup>131</sup>I desde el momento de la dosis ablativa.*

*Pérdida de la habilidad de captar yodo radiactivo en lesiones que antes eran ávidas.*

*Algunas lesiones captan yodo pero otras no<sup>42</sup>.*

*Metástasis que progresan a pesar de presentar gran avidéz por <sup>131</sup>I luego de 12 a 16 meses de una dosis terapéutica adecuada de yodo.*

*Ausencia de curación luego de dosis acumuladas  $\geq 600$  mCi de <sup>131</sup>I: solo se evidencia curación en alrededor del 4% con dosis superiores<sup>3,6,32,34</sup>. Como consecuencia, la probabilidad de obtener algún beneficio con el suministro de dosis terapéuticas mayores es muy baja y la frecuencia de eventos adversos aumenta en forma considerable<sup>3,9,34,43</sup>.*

*Intensa captación de <sup>18</sup>FDG en PET/CT: la posibilidad de obtener curación es muy baja en estos pacientes<sup>26,29,30</sup>.*

*Enfermedad avanzada no pasible de tratamiento quirúrgico: cuando el tumor tiroideo no puede ser resecado, el paciente se considera radiorrefractario. Esto es debido a que, al encontrarse in situ la glándula tiroidea, las metástasis a distancia no responderán al tratamiento con radioyodo<sup>21</sup>.*

## Tratamientos locales

### Cirugía

La cirugía paliativa será necesaria cuando las metástasis óseas produzcan o tengan alto riesgo de complicaciones ortopédicas o neurológicas. Debe considerarse con fines curativos cuando la lesión es única o en pocos sitios. Desafortunadamente, lo habitual es que las metástasis óseas sean múltiples y la resección completa de las mismas sea imposible<sup>13</sup>. En el caso de metástasis cerebrales únicas o pocas y accesibles, la cirugía es la primera opción<sup>35,44,45</sup>. En general, las metástasis pulmonares son múltiples, por lo que su resección no obtendrá curación, pero a veces retrasará el inicio de los síntomas<sup>3,6</sup>.

### Ablación térmica

La ablación térmica (por radiofrecuencia o crioblación) es una alternativa válida a la cirugía en algunos pacientes con metástasis óseas, pulmonares o hepáticas. Es un procedimiento

menos agresivo y su eficacia evaluada con <sup>18</sup>FDG PET/CT resultó ser similar al tratamiento quirúrgico<sup>46-48</sup>.

### Radioterapia externa

Se recomienda para el tratamiento de lesiones que no sean abordables quirúrgicamente ni por ablación térmica, incluyendo enfermedad residual grosera en cuello o tumores que invadan el tracto aéreo-digestivo, metástasis óseas o cerebrales. Además, puede combinarse con otras modalidades, en caso de ser necesario<sup>9</sup>. En lo referido a metástasis óseas, se utiliza este tratamiento para paliar el dolor y para estabilizar estructuras óseas críticas, como la columna vertebral o la base del cráneo, con el objetivo de prevenir compresiones nerviosas. En estudios retrospectivos, hasta el 80% de los pacientes alcanzó alivio sintomático total o parcial<sup>13,25</sup>.

En cuanto a metástasis cerebrales, la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, la radioterapia estereotáxica es adecuada en lesiones irresecables o como terapia adyuvante luego de la resección quirúrgica<sup>11,44,45</sup>.

## Tratamientos sistémicos

### Fármacos antirresortivos

**Bifosfonatos:** existen pocos estudios que evalúen específicamente el uso de estos fármacos en pacientes con metástasis óseas por CDT. Pamidronato (PMD) 90 mg en infusión lenta (durante 2 h) de manera mensual durante un año demostró disminución del dolor, mejoría en el *performance status* y calidad de vida de los pacientes y, además, 2 pacientes tuvieron respuestas parciales > 50%<sup>49</sup>. Por otro lado, el ácido zoledrónico 4 mg en infusión lenta (durante 15 min) mensual, durante un tiempo promedio de 14 a 16 meses disminuyó significativamente la frecuencia de eventos esqueléticos (compresión medular, hipercalcemia o fracturas patológicas) que fue del 50% en los que no recibieron AZ al 14% en los que sí lo hicieron ( $p=0,007$ ). Además, retrasó el tiempo de inicio de estas complicaciones: a los 3 años el 86% de los pacientes tratados continuaba libre de complicaciones, mientras que la mitad de los pacientes no tratados ya habían presentado alguna complicación ( $p=0,002$ ). En ninguno de estos estudios se evidenció disminución de la masa tumoral<sup>50,51</sup>.

**Denosumab:** aunque todavía no existen estudios específicos en CDT, este potente anticuerpo monoclonal inhibidor de RANK-ligando ha demostrado retrasar la aparición de complicaciones esqueléticas y mejorar los síntomas con igual o incluso mayor eficacia que los bifosfonatos, en pacientes con metástasis óseas secundarias a otros tumores sólidos<sup>9</sup>. La dosis empleada es de 120 mg, vía subcutánea, cada 4 semanas.

La guía de la Sociedad Americana de Tiroidea recomienda iniciar tratamiento con fármacos antirresortivos en pacientes

**Tabla 3 – IMK utilizados en CDT radorrefractarios**

IMK	Blancos	Fase	n	RP (%)	RC (%)	EE > 6 meses (%)	SLP, mediana (meses)
Sorafenib <sup>a,b</sup> Brose et al. <sup>58</sup>	VEGFR RET BRAF PDGFR c-KIT	III(vs. placebo)	417	12	0	54	10,8 vs. 5,8
Lenvatinib <sup>a</sup> Schlumberger et al. <sup>55</sup>	VEGFR RET FGFR PDGFR c-KIT	III(vs. placebo)	392	65	n = 4	15	18,3 vs. 3,6
Vandetanib Leboulleux et al. <sup>62</sup>	VEGFR RET EGFR	II(vs. placebo)	145	8	0	57	11,1 vs. 5,9
Pazopanib Bible et al. <sup>63</sup>	VEGFR PDGFR c-KIT	II	37	49	0	47	11,7
Sunitinib Carr et al. <sup>64</sup>	VEGFR PDGFR	II	28	28	n = 1	46	12,8
Bikas et al. <sup>65</sup>	c-KIT	II	23	26	0	57	8
Motesanib Sherman et al. <sup>66</sup>	VEGFR PDGFR c-KIT	II	92	14	0	35	10
Axitinib Locati et al. <sup>67</sup>	VEGFR PDGFR	II	52	35	0	35 <sup>c</sup>	16
Cohen et al. <sup>68</sup>	c-KIT	II	60	38	0	30 <sup>c</sup>	15
Cabozantinib Cabanillas et al. <sup>69</sup>	VEGFR RET c-MET	I	15	53	0	40	ND

EE: enfermedad estable; ND: no disponible; RC: respuestas completas; RP: respuestas parciales; SLP: supervivencia libre de progresión.

<sup>a</sup> Aprobados por la FDA y EMA.

<sup>b</sup> Único aprobado y disponible en nuestro país.

<sup>c</sup> Mayor de 4 meses.

con metástasis óseas múltiples progresivas y/o sintomáticas, preferentemente con ácido zoledrónico administrado cada 3 meses<sup>9</sup>. No existe consenso sobre cuánto tiempo se debe continuar con este tratamiento.

#### Quimioterapia citotóxica

En la actualidad, esta modalidad terapéutica no se recomienda en ninguna guía de manejo de pacientes con CDT<sup>9,23,52</sup>.

#### Inhibidores multicitinasas

Todos los IMK se unen a distintos receptores con diferente afinidad, pero comparten el mismo mecanismo de acción: inhibición competitiva del sitio de unión del ATP en el dominio catalítico del receptor, bloqueando de esta manera las cascadas de señalización intracelular. Casi todos los IMK utilizados en CDT tienen múltiples blancos, pero la mayoría actúa sobre VEGFR, bloqueando principalmente la angiogénesis tumoral. En una publicación realizada recientemente por nuestro equipo se aborda extensamente sobre el manejo de estos fármacos en la práctica clínica<sup>53</sup>.

Los principales IMK utilizados en CDT se muestran en la tabla 3.

#### Desventajas del tratamiento con IMK.

**Fenómeno de escape.** Luego de un tiempo variable de tratamiento con IMK, las células malignas comienzan a proliferar nuevamente. Esto se atribuye al desarrollo de resistencia por

parte de las células tumorales y sucede siempre, independientemente de qué IMK se utilice o del tipo de cáncer<sup>54</sup>.

**Acción citostática.** Ningún IMK tiene efecto citotóxico, lo que significa que las células malignas no son destruidas, sino que simplemente se las mantiene en un estado quiescente, impidiendo su proliferación. Esta es la razón principal por la cual no se observan respuestas completas, salvo excepciones<sup>55</sup>. Las respuestas parciales y la disminución del tamaño tumoral, en general, se deben al efecto antiangiogénico que presentan estos fármacos, con la consecuente isquemia tumoral. A su vez, esto representa una limitación, ya que una vez iniciado el tratamiento deberá continuarse de manera indefinida hasta que se evidencie progresión o hasta que los EA sean intolerables. Además, hay evidencias que demuestran una progresión más veloz del tamaño tumoral tras la suspensión del fármaco<sup>54</sup>.

**Efectos adversos.** La mayoría de los EA son comunes a todos los IMK y serán grado 1 o 2. En general, la toxicidad puede manejarse sin necesidad de suspender ni disminuir la dosis del fármaco. Los más frecuentes se muestran en la tabla 4<sup>56,57</sup>. EA grado 3 y 4 suceden con menor frecuencia (5%-10%) y los principales reportados son: trombosis arterial y venosa, hemorragias, fístulas y perforación gastrointestinal, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, neoplasias secundarias (carcinoma de células escamosas), citopenias, hepatotoxicidad, insuficiencia renal y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible<sup>55,58</sup>.

**Tabla 4 – Efectos adversos más frecuentes relacionados a IMK<sup>55,58,62</sup>**

	IMK (frecuencia)
Fatiga y pérdida de peso	Todos (26-59%)
Diarrea	Todos (30-68%)
HTA	Todos (30-67%)
Rash	Todos (20-50%)
Aumento TSH	Todos (30-60%)
Síndrome mano-pie	Sorafenib (76%)
Alopecia	Sorafenib (67%)
Proteinuria	Lenvatinib (31%)
Mucositis	Todos (30%)
Hipocalcemia	Sorafenib (18%)
Prolongación QTc	Vandetanib (23%, G > 3 14%)

Según observaciones recientes, la toxicidad producida por estos fármacos puede ser utilizada como un marcador de eficacia al tratamiento. En el cáncer de tiroides, este fenómeno se evidenció en pacientes con hipertensión arterial secundaria a lenvatinib<sup>54</sup>.

**IMK: ¿cuándo iniciar el tratamiento?** Uno de los principales desafíos en los pacientes con CDT avanzado es la selección adecuada de aquellos que se beneficiarán de un tratamiento sistémico. Siempre debe tenerse en cuenta que cualquiera de estos fármacos disminuye de manera significativa la calidad de vida y que además conllevan el riesgo de causar EA graves. Los pacientes con metástasis a distancia pueden permanecer estables durante muchos años, sin mediar ningún tratamiento. Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento el estudio RIFTOS, del cual participa como Steering Committee uno de los autores de esta revisión (Pitoia, F), y cuyo objetivo primario es determinar el tiempo de progresión sintomática desde la observación de progresión de enfermedad radiorrefractaria superior al centímetro de diámetro<sup>5</sup>.

En general, se reserva el tratamiento con IMK a los pacientes con criterios de refractariedad al <sup>131</sup>I que presenten progresión de la enfermedad según los criterios RECIST 1.1<sup>39</sup> o que se encuentren sintomáticos<sup>9,59,60</sup>.

**¿Cuándo suspender el tratamiento con IMK?** El tratamiento debe continuarse mientras el beneficio supere los riesgos<sup>9</sup>. No existe, por el momento, consenso, y la decisión de abandonar el IMK deberá evaluarse en cada caso en particular.

## Conclusiones

Las metástasis a distancia en el CDT son infrecuentes. Cuando ocurren, 2 tercios serán refractarias al tratamiento con radioyodo. Muchas de estas metástasis, principalmente las pulmonares, pueden permanecer estables por años antes de que el paciente sea candidato a una terapia sistémica. Actualmente, los únicos fármacos aprobados en este contexto son sorafenib y lenvatinib. Estos fármacos mantienen estable la enfermedad, pero, por el momento, no demostraron prolongar la supervivencia y solo excepcionalmente logran respuestas completas. Los IMK se reservan para aquellos pacientes en los que se evidencie progresión, en los que se sospeche que la progresión determinará rápidamente la aparición de

síntomas y/o en aquellos pacientes con enfermedad avanzada que presenten síntomas no pasibles de tratamiento local. Queda por determinar todavía cuál es el momento apropiado de inicio de los IMK en pacientes asintomáticos con enfermedad progresiva indolente, el estudio RIFTOS, multicéntrico, probablemente nos brindará alguna respuesta<sup>5</sup>. Los aspectos fundamentales que todavía se desconocen son los factores que están involucrados tanto en la génesis como en la progresión de las metástasis. Estos datos son indispensables para el desarrollo de blancos moleculares más específicos y para el empleo de tratamientos secuenciales o combinados que, sin lugar a dudas, cambiarán la historia natural de estos pacientes.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Fabián Pitoia es consultor de los laboratorios Bayer y Genzyme-Sanofi. El resto de los autores no presenta conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menck H. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;12:2638-48.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;5:356-8.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli J, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *JCEM*. 2006;8:9-2892.
- Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;12:1381-91.
- Smit J, Brose M, Lin C, Fellous M, Pitoia F, Sugitani I. Baseline patient characteristics from RIFTOS: A global noninterventional study evaluating the use of multikinase inhibitors for treatment of asymptomatic differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine (RIFTOS MKI). *Eur Thyroid J*. 2016;5:163.
- Schlumberger M, Challeton C, de Vathaire F, Travagli J, Gardet P, Lumbroso J, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37:598-605.

7. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: Probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;2:5-250.
8. Phay J, Ringel M. Metastatic mechanisms in follicular cell-derived thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013;6:R307-19.
9. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;1:1-133.
10. Nixon I, Whitcher M, Palmer F, Tuttle M, Shaha A, Shah J, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid.* 2012;9:9-884.
11. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau A, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: A retrospective study of 21 patients. *Thyroid.* 2014;2:6-270.
12. Madani A, Jozaghi Y, Tabah R, How YE. Mitmaker. Rare metastases of well-differentiated thyroid cancers: A systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:460-6.
13. Bernier M, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary J, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *JCEM.* 2001;4:1568-73.
14. Qiu Z, Song J, Xu Y, Luo Q. Efficacy and survival analysis of <sup>131</sup>I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *JCEM.* 2011;10:3078-86.
15. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *JCEM.* 2012;7:2433-9.
16. Califano I, Löwenstein A, Deutsch S, Abalovich M, Cabezón C, Pitoia F. Impacto de las metástasis óseas en 47 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM.* 2014;2:51-8.
17. Farina E, Monari F, Tallini G, Repaci A, Mazzarotto R, Giunchi F, et al. Unusual thyroid carcinoma metastases: A case series and literature review. *Endocr Pathol.* 2016;1:55-64.
18. Elisei R, Agate L, Viola D, Matrone A, Biagini A, Molinaro E. How to manage patients with differentiated thyroid cancer and a rising serum thyroglobulin level. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;2:331-44.
19. Robbins R, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson S, Fleisher M, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *JCEM.* 2004;12:6010-6.
20. Schlumberger M, Tubiana M, de Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli J, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *JCEM.* 1986;4:960-7.
21. Schlumberger M, Pacini F, Tuttle M. Distant metastases and radioiodine refractory thyroid cancer. *Francia: TcGraphite, Paris;* 2015.
22. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;7:707-16.
23. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM.* 2014;2:85-118.
24. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S, Makino N, Tadokoro M, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007;6:889-95.
25. Muresan M, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2008;1:37-49.
26. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2015;3:115-30.
27. Leboulleux S, Schroeder P, Schlumberger M, Ladenson P. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;2:112-21.
28. Liu Y. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the follow-up of well-differentiated thyroid cancer with negative thyroglobulin but positive and/or elevated antithyroglobulin antibody. *Nucl Med Commun.* 2016;6:577-82.
29. Deandreis D, al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer.* 2011;1:159-69.
30. Robbins R, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss H, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *JCEM.* 2006;2:498-505.
31. Song J, Qiu Z, Shen C, Wei W, Luo Q. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol.* 2015;3:399-408.
32. Cho S, Choi H, Yeom G, Lim J, Moon J, Park D, et al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors. *Thyroid.* 2014;2:277-86.
33. Sampson E, Brierley J, Le L, Rotstein L, Tsang R. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer.* 2007;7:1451-6.
34. Pitoia F, Bueno F, Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with <sup>131</sup>I iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;9:784-90.
35. Saito F, Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, et al. Prognosis after brain metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2016;3:574-81.
36. Cooper D, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson P, Ross D, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;9:737-44.
37. Carhill A, Litofsky D, Ross D, Jonklaas J, Cooper D, Brierley J, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *JCEM.* 2015;9:3270-9.
38. Biondi B, Cooper D. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;2:135-46.
39. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;2:47-228.
40. Mihailovic M, Stefanovic L, Malesevic M, Erak M, Tesanovic D. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: Clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nucl Med Commun.* 2009;7:558-64.



41. Robenshtok E, Farooki A, Grewal R, Tuttle R. Natural history of small radioiodine-avid bone metastases that have no structural correlate on imaging studies. *Endocrine*. 2014;1:266-72.
42. Wang W, Larson S, Tuttle R, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001;12:1169-75.
43. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini M, Hall P, Schwartz C, Couette J, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;9:1638-44.
44. Chiu A, Delpassand E, Sherman S. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *JCEM*. 1997;11:3637-42.
45. McWilliams R, Giannini C, Hay I, Atkinson J, Stafford S, Buckner J. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003;2:356-62.
46. Quan G, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;2:125-30.
47. Cazzato R, Bonichon F, Buy X, Godbert Y, de Figuereido B, Pointillart V, et al. Over ten years of single-institution experience in percutaneous image-guided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;9:1247-55.
48. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C, Auperin A, Coulot J, Lumbroso J, et al. Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology*. 2011;1:270-6.
49. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001;12:1586-90.
50. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;1:31-5.
51. Orita Y, Sugitani I, Takao S, Toda K, Manabe J, Miyata S. Prospective evaluation of zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;12:4008-13.
52. Albero A, Lopez J, Torres A, de la Cruz L, Martin T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2016;2:R71-84.
53. Pitoia F, Schmidt A, Bueno F, Mocarbel Y, Jerkovich F, Abelleira E. Guía práctica para el manejo de efectos adversos por inhibidores multiquinasas (sorafenib y vandetanib) en pacientes con cáncer de tiroides avanzado. *RAEM*. 2017 [En prensa].
54. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Biagini A, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: Ten years of experience. *Endocr Relat Cancer*. 2016;4:R185-205.
55. Schlumberger M, Tahara M, Wirth L, Robinson B, Brose M, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *NEJM*. 2015;7:30-621.
56. Brose M, Frenette C, Keefe S, Stein S. Management of Sorafenib-related adverse events: A clinician's perspective. *Semin Oncol*. 2014;41:S1-16.
57. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1119-31.
58. Brose M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;9940:319-28.
59. Brose M, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pitoia F, et al. Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;9:1137-47.
60. Schlumberger M, Sherman S. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2012;1:5-11.
61. Huang I, Chou F, Liu R, Tung S, Chen J, Kuo M, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;3:439-47.
62. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;9:897-905.
63. Bible K, Suman V, Molina J, Smallridge R, Maples W, Menefee M, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;10:962-72.
64. Carr L, Mankoff D, Goulart B, Eaton K, Capell P, Kell E, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010;21:5260-8.
65. Bikas A, Kundra P, Desale S, Mete M, O'Keefe K, Clark BG, et al. Phase 2 clinical trial of sunitinib as adjunctive treatment in patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;3:373-80.
66. Sherman S, Wirth L, Droz J, Hofmann M, Bastholt L, Martins R. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *NEJM*. 2008;1:31-42.
67. Locati L, Licitra L, Agate L, Ou SH, Boucher A, Jarzab B, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer*. 2014;17:2694-703.
68. Cohen E, Tortorici M, Kim S, Ingrosso A, Pithavala Y, Bycott P. A phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;6:1261-70.
69. Cabanillas M, Brose M, Holland J, Ferguson K, Sherman S. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;10:14-508.