

Tratamiento del cáncer de tiroides

J. M. GASENT BLESA¹, E. RECHE SANTOS¹, P. OLMO ORTEGA¹, E. GASENT ABADÍA²,
J. R. BERENGUER MARÍ³

*Servicios de ¹Oncología Médica y ³Biología Molecular. Hospital Marina Salud de Dènia. Dènia, Alicante.
²2.º Batxillerat. Coll.legi Francisco Llopis. Llíria, Valencia*

RESUMEN

Las neoplasias de tiroides son las neoplasias endocrinas más frecuentes y su incidencia está aumentando alarmantemente. A pesar de que la mayoría de los pacientes presentan las formas más diferenciadas de estas neoplasias y son curables sin la participación del oncólogo, cada vez recibimos más pacientes en situación de resistencia a los tratamientos habituales, que requieren de una aproximación clínica y biológica compleja. Los nuevos inhibidores de tirosina quinasa y los desarrollos de la inmunoterapia pueden cambiar el panorama terapéutico y asistencial en esta patología. En esta revisión vamos a centrarnos en esta población.

PALABRAS CLAVE: Tiroides. Nuevas drogas. Enfermedad diseminada.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de tiroides son las más frecuentes, con diferencia, de las neoplasias endocrinas a las que nos enfrentamos en nuestra práctica clínica diaria (1). La incidencia se sitúa entre el 5,6-6 cada 100 000 habitantes en mujeres y entre el 1,9 y el 2,3, cada 100 000 habitantes, en hombres para las neoplasias diferenciadas, que suponen hasta el 95% del total, y el resto fundamentalmente son carcinomas anaplásicos. Los subtipos histológicos considerados como diferenciados son el carcinoma papilar (CPT), el carcinoma folicular (CFT), el carcinoma medular (CMT) y el carcinoma de células de Hürtle (CCH), y el carcinoma anaplásico (CAT) como subtipo indiferenciado (2).

Se está detectando un aumento progresivo en la incidencia de cáncer de tiroides en España y en el mundo.

ABSTRACT

Thyroid neoplasms are the most frequent endocrine neoplasms, and their incidence is increasing alarmingly. Although most of the patients present the most differentiated forms of these neoplasms and are curable without the participation of the oncologist, we increasingly receive more patients in resistance to the most classical therapies. These patients require a complex clinical and biological approach. The new tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy developments can change the therapeutic and care panorama in this pathology. In this review we will focus on this population.

KEY WORDS: *Thyroid. New drugs. Disseminated disease.*

Según los datos publicados por la International Agency for Research on Cancer, en 2018, el último año para el que se dispone de datos en el momento actual, el número de cánceres tiroideos en el mundo fu de 563 323 (3), lo que supone un claro aumento en la incidencia con respecto a registros anteriores.

La incidencia estimada por REDECAN para este año 2020 en España (4) es de 1124 nuevos casos en hombres y de 4180 nuevos casos en mujeres.

El pronóstico de los carcinomas diferenciados de tiroides es normalmente excelente, con una tasa de curaciones de alrededor del 90-95%, sin embargo, el CAT tiene un desenlace habitualmente fatal (5).

Entre los factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer de tiroides diferenciado podemos encontrar el ser mujer, tener una historia familiar de cáncer de ti-

roides, un alto índice de masa corporal, personas con menores ingresos, no fumadores y no bebedores (6,7), siendo el único caso de cáncer en que la exposición al tabaco y al alcohol reduce la incidencia. La exposición a radiación ionizante, a partir incluso de 0,10 Gy, también se sabe que aumenta el riesgo para desarrollar cáncer de tiroides (8).

Entre los diferentes tipos de carcinoma de tiroides bien diferenciado, el papilar es la variante más frecuentemente diagnosticada. La presencia de una cápsula, que es identificable en el 10% de los casos, se considera un factor de buen pronóstico. La presencia de una transformación anaplásica, células columnares o las variantes columnar o el tipo difuso esclerosante aportan peor pronóstico 9. Las variantes foliculares son más agresivas que las papilares, a pesar de que suelen presentarse con una cápsula y con posibilidad de invasión vascular, que incluso empeora el pronóstico comparado con la invasión capsular. Las variantes altamente invasivas del carcinoma folicular tienen incluso peor pronóstico, con una tasa de recidivas tempranas de hasta el 20% de los casos (10). Desde 2017, el carcinoma de células de Hürtle se considera una variante independiente del carcinoma folicular de tiroides (11).

El carcinoma medular de tiroides, que representa al 2% de los carcinomas de tiroides (12), se considera esporádico en el 80% de los casos, sobre todo en la quinta y sexta década de la vida, y en el 20%, hereditario, formando parte del síndrome MEN2 (13) en edades más tempranas. Su origen podemos atribuirlo a las células C parafoliculares, localizadas habitualmente en los polos superiores de la glándula. Los carcinomas medulares secretan habitualmente calcitonina y el antígeno carcinoembrionario e incluso pueden llegar a desarrollar un síndrome de Cushing (14). Normalmente está asociado a mutaciones en el gen *RET* (*rearranged during transfection*) en los casos de MEN2, y no así en los casos considerados como esporádicos (15). Dentro de los casos familiares, existe una diferencia de comportamiento clínico y las más agresivas son las variantes condicionadas por una mayor presencia de mutaciones en los residuos no cisteína en la conformación de las mutaciones *RET* que causan el desarrollo de la neoplasia (16).

El carcinoma anaplásico de tiroides tiene una incidencia del 1,7% entre los carcinomas tiroideos, pero tiene una mortalidad de entre el 33 y el 50% de los pacientes. La supervivencia media se sitúa en alrededor de los 5 meses debido a su alto índice de recurrencia y resistencia a los tratamientos disponibles.

En el pronóstico del cáncer de tiroides bien diferenciado encontramos como factores determinantes la edad y el estadio del tumor, así como el sexo del paciente. La edad es el factor pronóstico más importante. Normalmente la mortalidad es mayor entre pacientes menores de 20 años y mayores de 60 años. El cáncer de tiroides es más letal en pacientes a partir de 40 años y en hombres (17,18).

Es probable que esta disparidad de resultados esté influenciada por cómo los clínicos nos aproximamos a esta patología y cómo de diferentes pueden llegar a ser los tratamientos aplicados y el seguimiento. Entre los niños, normalmente nos enfrentamos a estadios más avanzados e incluso a un mayor número de recidivas que en adultos, a pesar de lo cual, el 90% de los casos infantiles están vivos a los 20 años (19).

La recurrencia del cáncer de tiroides bien diferenciado llega a afectar hasta al 30% de los pacientes y, de estas, dos tercios suceden dentro de la primera década tras el diagnóstico. Las recidivas locales, aunque no necesariamente fatales, pueden preceder a un desenlace letal de la enfermedad posteriormente. Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados en la diseminación a distancia. La diseminación a distancia provoca la mortalidad en el 50% de los individuos afectados (20,21). El tratamiento con radioyodo 131 (RAI) suele ser la base del tratamiento sistémico, aunque también puede combinarse con radioterapia externa y rescate quirúrgico (22,23).

Factores que también afectan al pronóstico encontramos el tamaño tumoral, la presencia de necrosis o de invasión linfovascular, la presencia de adenopatías afectadas y la presencia de mutaciones BRAF/V600E (24-26).

La presencia de metástasis a distancia es la principal causa de muerte, y en esta revisión vamos a centrarnos en el manejo de la enfermedad diseminada resistente a tratamiento con RAI.

CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIROIDES

Definimos a los carcinomas diferenciados de tiroides como resistentes a RAI cuando sucede algo de lo siguiente:

- Ausencia de captación de yodo en las metástasis que sí son vistas con otros métodos de imagen.
- Progresión de los tumores dentro del año del tratamiento con RAI, a pesar de la captación de RAI.
- Cuando el paciente recibe una dosis de RAI de al menos 600 mCi y hay progresión tumoral (27).

El desarrollo de resistencia a RAI se ha asociado con el desarrollo de mutaciones genéticas que activan la MAPK (*mitogen activated protein kinase*), mutaciones mTOR o (*mammalian target of rapamycin*) mutaciones del VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

En muchos pacientes el carcinoma diferenciado de tiroides tiene un comportamiento indolente, con una fase prolongada en la que la enfermedad es paucisintomática, permanece estable o con mínimos cambios radiológicos o bioquímicos y no requiere de tratamiento activo. Estos pacientes suelen tener una buena calidad de vida y pueden permanecer en este estado durante años. Sin embargo, todos los pacientes deben ser monitorizados y seguidos (28) con estudios radiológicos y bioquímicos

que incluyan la determinación de la tiroglobulina, el desarrollo de anticuerpos antitiroglobulina y estudios de imagen, como la gammagrafía, la TC o incluso la PET-TC, de cara a poder descartar una progresión de la enfermedad que pueda requerir de tratamiento (29-31).

La diseminación en el caso de un CDT afecta al pulmón en el 50% de los casos, al hueso en el 25% y a ambos en el 20% de los casos, como patrones más habituales de diseminación (26). No es frecuente que los pacientes presenten únicamente enfermedad en otros órganos, como cerebro o hígado. Los tratamientos locales como cirugía, ablación con radiofrecuencia o radiocirugía pueden considerarse para estos casos, aunque carecemos de ensayos y series amplias con seguimientos a largo plazo, y es poco probable que se llegue a disponer de este tipo de resultados (32-34).

El manejo sistémico del CDT diseminado ya no incluye la quimioterapia. La adriamicina es el único fármaco de este tipo que dispone de aprobación FDA para su uso, pero ha quedado obsoleta ante el desarrollo de los inhibidores de tirosina quinasa (35).

La vía the RAS-RAF-MEK-MAP-ERK-MAPK tiene un papel fundamental en la tumorigénesis, aunque la mutación BRAF V600E es la más frecuentemente asociada con la activación de la vía de MAPK (36,37). La presencia de la mutación BRAF V600E confiere un mal pronóstico y se ha asociado con resistencia a RAI. EL tratamiento con inhibidores BRAF o MEK ha demostrado que es capaz de restaurar la sensibilidad a tratamiento con I-131 (38-40), y se han llegado a publicar respuestas en 4 de 10 pacientes tratados con la combinación de dabrafenib, tras comprobarse nuevamente la captación de yodo por parte de las metástasis y retratamiento con I-131 (41).

La mutación RET/PTC se detecta entre el 40 y 60% de adultos y niños (42,43). Las mutaciones RAS se han detectado en cáncer de tiroides bien y pobremente diferenciado (44). La sobreexpresión de VEGF, por su parte, está asociada con un mayor riesgo de recidiva y mal pronóstico (45).

Los inhibidores de tirosina quinasa (46), en su conjunto, actúan a través de la inhibición de múltiples vías de señal. Típicamente se administran por vía oral. Deben ser utilizados con precaución, dada su toxicidad y limitada actividad.

El lenvatinib es un agente oral, inhibidor múltiple de la tirosina quinasa (VEGFR 1, 2, 3, FGFR1-4: RET, cKIT y PDGFR). El levatinib ha demostrado un aumento de la SLP de 3,6 a 18,3 meses. La dosis inicial es de 24 mg por vía oral diarios. Los eventos adversos más habituales son la hipertensión (68%), la fatiga (59%), la diarrea (59%) y la anorexia (50%). Se estima que hasta un 15% de los pacientes abandonan la medicación por la toxicidad que desarrollan (47,53).

El sorafenib también es un inhibidor múltiple de tirosina quinasa, que incluyen el BRAF, VEGFR1-3, RET,

Raf-1 y PDGFRb. El sorafenib se ha estudiado en un estudio de fase III que comparaba sorafenib y placebo, con un beneficio en SLP a favor del sorafenib. La dosis recomendada de inicio es de 400 mg/m².

OTROS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

El sunitinib es también un inhibidor multitirosina quinasa, que se utiliza habitualmente en neoplasias renales, gastrointestinales o pancreáticas neuroendocrinas avanzadas. El sunitinib es un inhibidor del VEGF, así como del RET/PET. Se ha estudiado en ensayos clínicos para pacientes con CDT diseminados con resultados prometedores (48-50).

El vemurafenib es un inhibidor BRAF, aprobado y en uso para el tratamiento de melanoma diseminado, que también se ha estudiado en CDT diseminado. En un ensayo de fase II de vemurafenib, la SLP fue de 15,6 meses (51).

El pazopanib actúa inhibiendo únicamente los receptores para el VEGF. En un ensayo de fase II, 37 pacientes con CDT en progresión recibieron tratamiento con pazopanib a dosis de 800 mg oral diarios. Un 49% presentaron respuestas parciales y la SLP a 1 año fue del 47% (52).

El everolimus, inhibidor mTOR, se analizó en un estudio de fase II con 31 pacientes refractarios. La SLP fue de 16 meses y la estabilidad de publico para el 58% de los pacientes a los 6 meses (53).

El selumetinib es un inhibidor MEK 1 y MEK 2. Se administró a un total de 20 pacientes con CDT refractario (54), con el objetivo de estudiar la resensibilización a RAI. Doce pacientes tuvieron un aumento en la captación de I-131, de los cuales 8 alcanzaron dosimetrías compatibles con posibilidad de retratamiento.

MEDULARES

La cirugía con una tiroidectomía total y disección adenopática locorregional es el tratamiento estándar y con potencial de curación en los casos de CMT. Los pacientes con enfermedad diseminada tienen una supervivencia del 40% a los 10 años (55).

Cuando valoramos a un paciente con CMT debemos plantearnos las siguientes cuestiones:

- ¿Es el paciente sintomático o asintomático?
- ¿Está la enfermedad locorregional controlada?
- ¿Dónde está localizada la enfermedad?
- ¿Hay lesiones que requieren de una intervención rápida?
- ¿Cuál es la velocidad de progresión de la enfermedad?

Debemos tener en cuenta que las respuestas obtenidas con quimioterapia y radioterapia para enfermedad

locorregional avanzada no son más del 20% (56). Por otra parte, no debemos olvidar que hay pacientes en los que la enfermedad se comporta de manera indolente y en otros pacientes el curso es más agresivo, requiriendo inicio de tratamiento. Los pacientes con CMT pueden experimentar síndromes paraneoplásicos, como por ejemplo, diarrea, secundaria a hipersecreción de calcitonina, VIP o aumento de motilidad intestinal. Fármacos como la loperamida o la codeína pueden ser útiles. En algunos casos, incluso pueden llegar a utilizarse análogos de la somatostatina (57). El tratamiento local de metástasis hepáticas, como la cirugía, la quimioembolización o la radiofrecuencia pueden considerarse a la hora de reducir la secreción de calcitonina (58).

Las hormonas ectópicas más comúnmente secretadas, como la ACTH o la CRH, pueden causar, aunque raramente, un síndrome de Cushing, y está asociada con mayor morbimortalidad (59).

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CMT

La acumulación de la activación de receptores de tirosina quinasa es uno de los mecanismos más importantes en la progresión y desarrollo del cáncer. En el caso del MTC, la acumulación de activación en las vías de señalización de RET, RAS/MAPK, PI3K, c-MET, y mTOR. Diversas alteraciones en estas vías de señal están implicadas en la carcinogénesis del CMT (60). Otras vías afectadas con la del *vascular endothelial growth factor* y el *hepatocyte growth factor* (61).

Los inhibidores de tirosina quinasa aprobados para el tratamiento del CMT avanzado son el vandetanib y el cabozantinib. El vandetanib, que selectivamente actúa sobre el RET el VEGF y el *epidermal growth factor* (EGF) se evaluó en un estudio realizado con 331 pacientes con CMT diseminado que fueron aleatorizados a recibir un total de 300 mg de vandetanib frente a placebo (62). El grupo con vandetanib tuvo una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) (30,2 frente a 19,2 meses; HR = 0,46, 95% CI = 0,31-0,69) El vandetanib también ha demostrado utilidad en niños con CMT y MEN 2B (63).

El lenvatinib es un inhibidor del VEGFR-1, 2 y 3, FGFR-1-4, PDGFRa, RET y KIT, que fue evaluado en un ensayo de fase II realizado con un total de 59 pacientes. La tasa de control de la enfermedad fue del 80% (95% ICE: 67-89%). La tasa de respuestas objetivas fue la misma entre los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con inhibidores VEGF (35 y 36%) (64).

El everolimus, un inhibidor mTOR, ha sido evaluado también en dos estudios de fase II. En el primero, un estudio de pequeño tamaño, en pacientes con CMT en progresión y/o no quirúrgico (Schneider y cols., 2015). De los 7 pacientes incluidos, el 71% tuvieron enferme-

dad estable con un SLP de 33 semanas, aunque sin respuestas objetivas. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio de fase II con un total de 9 pacientes (65).

El everolimus se ha combinado con sorafenib en un estudio de fase II (Sherman y cols., 2016) o con vandetanib en 1 paciente, en el que se obtuvo un 25% de reducción del tamaño tumor (66).

Otros fármacos en estudio son el sunitinib o el sorafenib.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

Dada la naturaleza agresiva de esta enfermedad, todos los pacientes se clasifican en estadio IV, y como IVC en el caso de presentar diseminación a distancia (67,68).

Normalmente, y dado el comportamiento tan agresivo de esta enfermedad, los oncólogos suelen estar implicados desde el principio, de forma que pueden establecerse cuidadosamente los objetivos terapéuticos.

El manejo de estos pacientes, si se puede establecer un objetivo de curación, comprendería una estrategia multidisciplinar que implique un control locorregional, con radioterapia, quimioterapia y cirugía (69). El manejo de las complicaciones derivadas del rápido crecimiento de esta patología y garantizar la continuidad de la vía aérea son prioritarias en estos casos.

El estadio IVC se presenta de inicio hasta en el tercio de los pacientes, por lo que es razonable valorar en estos casos comenzar el tratamiento con una aproximación sistémica (70,71).

QUIMIOTERAPIA EN EL CAT

La adriamicina, los taxanos (paclitaxel o docetaxel) y los platinos (carboplatino y cisplatino) han demostrado actividad en el CAT, con respuestas que van desde el 15 al 25%, con impacto en la supervivencia (71). La quimioterapia neoadyuvante, utilizada como radiosensibilizante, puede ayudar a aumentar la tasa de resecciones locales completas (72).

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos, fundamentalmente inhibidores de tirosina quinasa, para el manejo del CAT (73).

Un análisis retrospectivo de pacientes tratados con lenvatinib ofreció una tasa de RP del 60% en una serie de 5 pacientes, mientras que el 40% experimentaron estabilidad, con una toxicidad manejable, un tiempo a la progresión y SG de 88 y 165 días, respectivamente (74).

En casos con CAT y mutaciones BRAF V600E los pacientes fueron tratados con la combinación de dabrafenib y trametinib, tras cirugía o radioterapia local. La tasa de respuestas fue del 69% (11 de 16, IC: 41, 89%) con una tasa de respuestas, SLP y SG a 12 meses% to 89% del 90%, 79%, y 80%, respectivamente (75).

CONCLUSIONES

La mayor incidencia de neoplasias tiroideas está provocando un aumento progresivo de casos con resistencia a RAI. El conocimiento de la estructura molecular de cada neoplasia con la detección de las vías de señalización responsables del crecimiento de los tumores es una vía fundamental a la hora de desarrollar nuevas terapias y poder elegir el fármaco más apropiado para cada paciente; sin embargo, debemos adquirir la experiencia para poder decidir en los casos de lento crecimiento, el momento de inicio del tratamiento, dados los efectos adversos que pueden provocar.

Los nuevos fármacos son esperanzadores, además de poder ofrecer resultados mucho mejores que los de la quimioterapia convencional.

El tratamiento del CAT continúa siendo un desafío de primer orden oncológico y debemos colaborar para el desarrollo de terapias eficaces para esta patología de tan alta virulencia.

CORRESPONDENCIA:

Joan Manel Gasent Blesa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Marina Salud de Dènia
Partida de Beniadlà, s/n
03700 Dènia, Alacant
e-mail: juanmanuel.gasent@marinasalud.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7-34. DOI: 10.3322/caac.21551
3. Cancer Today. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Informe sobre la incidencia del cáncer; 2020. Disponible en: http://www.redecan.es/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf
5. Jonklaas J, Noguera-Gonzalez G, Munsell M, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):E878-E887. DOI: 10.1210/jc.2011-2864
6. Myung SK, Lee CW, Lee J, et al. Risk Factors for Thyroid Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Korean Adults. *Cancer Res Treat* 2017;49(1):70-8. DOI: 10.4143/crt.2015.310
7. Nagano J, Mabuchi K, Yoshimoto Y, et al. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer. *J Epidemiol* 2007;17(3):76-85. DOI: 10.2188/jea.17.76
8. Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212. DOI: 10.1155/2013/965212
9. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl 2):S1-S9. DOI: 10.1038/modpathol.2010.129
10. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66(1):11-22. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61170-7
11. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E962-E972. DOI: 10.1210/jc.2012-3539
12. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017;317(13):1338-48. DOI: 10.1001/jama.2017.2719
13. Moers AM, Landsvater RM, Schaap C, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med* 1996;101(6):635-41. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)00330-0
14. Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, et al. 2017 Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery* 2017;161(1):137-46.
15. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, et al. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(2):T29-T39. DOI: 10.1530/ERC-17-0209
16. Frank-Raue K, Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). *Eur J Cancer* 2009;45(Suppl 1):267-73. DOI: 10.1016/S0959-8049(09)70041-3
17. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79(3):564-73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<564::aid-encr20>3.0.co;2-0
18. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;83(5):1012-21. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<1012::aid-encr28>3.0.co;2-9
19. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38(5):669-75.
20. Newman KD, Black T, Heller G, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg*. 1998;227(4):533-41. DOI: 10.1097/0000658-199804000-00014
21. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 1998;33(7):1134-40. DOI: 10.1016/s0022-3468(98)90546-2
22. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3270-9. DOI: 10.1210/JC.2015-1346
23. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;26(1):45-50. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000027
24. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2002;34(3):239-44. DOI: 10.1080/0013020220131291
25. Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, et al. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;177(2):207-16. DOI: 10.1530/EJE-17-0260
26. Janovitz T, Barletta JA. Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol* 2018;29(4):357-64. DOI: 10.1007/s12022-018-9548-1
27. Dadu R, Cabanillas ME. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinol* 2012;37:335-56.
28. Yoo JY, Stang MT. Current guidelines for postoperative treatment and followup of well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:41-59.

29. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criterion in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
31. Yoo JY, Stang MT. Current guidelines for postoperative treatment and followup of well differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:41-59.
32. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356-62.
33. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, et al. Solitary liver metastasis from Hurthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Investig* 2004;27:52-6.
34. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008;18:1105-10.
35. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine nonresponsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34-41.
36. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:485-91.
37. Elisei R, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3943-9.
38. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6373-9.
39. Liu D, Hu S, Hou P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res* 2007;13:1341-9.
40. Leboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, et al. Redifferentiation of a BRAF(V600E)-Mutated Poorly Differentiated Thyroid Cancer Patient with Dabrafenib and Trametinib Treatment. *Thyroid* 2019;29(5):735-42. DOI: 10.1089/thy.2018.0457
41. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028-35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915
42. Zafon C, Obiols G, Castellvi J, et al. Clinical significance of RET/PTC and p53 protein expression in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2007;50:225-31.
43. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* 1996;137:375-8.
44. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226-35.
45. Lennard CM, Patel A, Wilson J, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001;129:552-8.
46. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389-95.
47. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47-55.
48. Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070-6.
49. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDGPET positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010;16:5260-8.
50. Cohen E, Needles B, Cullen K, et al., editors. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2008.
51. Dadu R, Shah K, Busaidy NL, et al. Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive papillary thyroid cancer: M.D. Anderson Cancer Center off label experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E77-E81.
52. Cohen E, Needles B, Cullen K, et al. editors. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2008.
53. Lorch JH, Busaidy N, Ruan DT, et al., editors. A phase II study of everolimus in patients with aggressive RAI refractory (RAIR) thyroid cancer (TC). ASCO Annual Meeting Proceedings; 2013.
54. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623-32.
55. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134-42. DOI: 10.1002/cncr.22244
56. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000;83(6):715-8. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1314
57. Zatelli MC, degli Uberti EC. Somatostatin receptors: from basic science to clinical approach-thyroid. *Dig Liver Dis* 2004;36(Suppl 1):S86-S92. DOI: 10.1016/j.dld.2003.11.018
58. Fromigué J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2496-9. DOI: 10.1210/jc.2005-2401
59. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotropic hormone) syndrome. *Thyroid* 2014;24(6):1062-6. DOI: 10.1089/thy.2013.0571
60. Ye L, Santarpia L, Gagel RF. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr Rev* 2010;31(4):578-99. DOI: 10.1210/er.2009-0031
61. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(8):863-71. DOI: 10.1089/thy.2009.0417
62. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3049]. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41. doi:10.1200/JCO.2011.35.5040
63. Kraft IL, Akshintala S, Zhu Y, et al. Outcomes of Children and Adolescents with Advanced Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma Treated with Vandetanib. *Clin Cancer Res* 2018;24(4):753-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2101
64. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
65. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol* 2013;24(12):3089-94. DOI: 10.1093/annonc/mdt379
66. Heilmann AM, Subbiah V, Wang K, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Clinically Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology* 2016;90(6):339-46. DOI: 10.1159/000445978
67. Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:387-91.
68. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-39.

69. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-39.
70. Cabanillas ME, Zafereo M, Gunn GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment in the age of molecular targeted therapy. *J Oncol Practice* 2016;12:511-8.
71. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4:44-51.
72. Kumar A, Prasongsook N, Kasperbauer J. Outcomes in response to aggressive multi modal therapy in anaplastic thyroid cancer: the mayo clinic experience. *Thyroid* 2015;25.
73. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cance* 2009;16:17-44.
74. Koyama S, Miyake N, Fujiwara K, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid Cancer and Lenvatinib-induced thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7(3):139-44. DOI: 10.1159/000485972
75. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7-13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785