

Métastases hépatiques de cancers thyroïdiens différenciés : leçons tirées de la prise en charge de 14 patients

Diagnostic and Therapeutic Management of Liver Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma

C Brient [1], S Mucci [1], D Taïeb [2], M Mathonnet [3], F Menegaux [4], E Mirallié [5], P Meyer [6], F Sebag [7], F Triponez [8], A Hamy [1]

1. Service de chirurgie digestive et endocrinienne - CHU Angers - 4, rue Larrey - 49933 Angers cedex 9.
2. Service de médecine nucléaire - CHU - Hôpital de la Timone - 264, rue Saint-Pierre - 13385 Marseille.
3. Service de chirurgie digestive et endocrinienne - CHU - Hôpital Dupuytren - 2, av Martin-Luther-King - 87042 Limoges.
4. Service de chirurgie digestive et endocrinienne - CHU - Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47-83, bd de l'Hôpital - 75013 Paris.
5. Service de chirurgie digestive et endocrinienne - CHU de Nantes - Place Alexis Ricordeau - 44093 Nantes.
6. Service d'endocrinologie - CHU - Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève, Switzerland.
7. Service d'endocrinologie - CHU Hôpital de la Timone - 264, rue Saint-Pierre - 13385 Marseille.
8. Service de chirurgie thoracique - CHU - Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève, Switzerland.

Mots clés

- ◆ Cancer différencié de la thyroïde
- ◆ Métastase hépatique
- ◆ Iradiothérapie
- ◆ Inhibiteur de la tyrosine-kinase

Résumé

Introduction. Les métastases hépatiques de cancers différenciés de la thyroïde (MHCDT) sont rares et apparaissent le plus souvent dans un contexte de maladie métastatique disséminée. Le but de notre étude était de faire un point sur les méthodes de diagnostic et de prise en charge de ces MHCDT.

Méthode. Entre 1995 et 2011, 14 patients de 59.7 ans d'âge médian (+/-10.2) ont été pris en charge pour des MHCDT. Les données de ces patients ont été revues rétrospectivement et analysées.

Résultats. Sept patients avaient des métastases lors du diagnostic de cancer différencié de la thyroïde (CDT), dont deux avec métastases hépatiques synchrones. Le délai médian d'apparition des MHCDT depuis le diagnostic initial de CDT était de 52.2 mois (+/49.5). Toutes les MHCDT étaient découvertes lors d'exams d'imagerie de surveillance. Une étude histologique permettant de confirmer le diagnostic de MHCDT chez 5 patients. Huit patients recevaient des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), l'un d'entre eux avait une résection hépatique de sa MHCDT après ce traitement. Six patients (maladie métastatique disséminée, importantes comorbidités) n'avaient pas reçu de traitement spécifique pour leurs MHCDT. La survie médiane après le diagnostic de MHCDT était de 17.4 mois (+/-3.3) : 23.6 mois (+/-2.9) pour les patients ayant reçu des ITK versus 3.9 mois (+/-0.9) pour les patients n'ayant reçu aucun traitement spécifique (p<0.001).

Conclusion. L'apparition de MHCDT est un facteur de très mauvais pronostic. Les ITK semblent être prometteurs pour traiter les MHCDT de patients sélectionnés.

Keywords

- ◆ Differentiated thyroid carcinoma
- ◆ Hepatic metastasis
- ◆ Iodine-131
- ◆ Tyrosine kinase inhibitors

Abstract

Background: The diagnosis of liver metastases of differentiated thyroid cancer (LMDTC) is a rare clinical situation in the monitoring and management of differentiated thyroid cancer (DTC). They occur most often in the context of multi-metastatic disease at a stage where the survival of patients is very limited. The aim of our study was to review the diagnostic and therapeutic management of these metastases.

Method: The records of 14 patients (6 females) with a mean age of 59.7 years (+/-10.2) treated between 1995 and 2011 for an operated DTC with liver metastases (LM) were retrospectively reviewed.

Results: Seven patients (50%) had distant metastases at diagnosis including 2 patients with synchronous liver

Correspondance :

Céline Brient, Service de chirurgie digestive et endocrinienne - CHU Angers - 4, rue Larrey - 49933 Angers cedex 9.

E-mails : Celine.BRIENT@ap-hm.fr; S Mucci : stmucci@chu-angers.fr; D Taïeb : David.TAIEB@ap-hm.fr; M Mathonnet : mathonnet@unilim.fr; F Menegaux : fabrice.menegaux@psl.aphp.fr; E Mirallié : eric.mirallie@chu-nantes.fr; P Meyer : Patrick.Meyer@hcuge.ch; F Sebag : Frederic.SEBAG@ap-hm.fr; F Triponez : Frederic.Triponez@hcuge.ch; A Hamy : AnHamy@chu-angers.fr - Tel.: +336 82 77 92 39 - E-mail : myrtille10@wanadoo.fr

lesions. The average time of onset of LMDTC was 52.2 months (+/-49.5). LMDTC were discovered during routine radiological monitoring of DTC. Histological analysis confirmed the diagnosis of LMDTC in 5 patients (62.5%). Eight patients (57%) were treated with chemotherapy (tyrosine kinase inhibitors), one patient underwent resection of their LMDTC after chemotherapy. Six (43%) other patients (multi-metastatic or altered condition) have not received specific treatment for their LMDTC. The median survival after diagnosis of LMDTC was 17.4 months (+/-3.3): 23.6 months (+/-2.9) for patients who had chemotherapy versus 3.9 months (+/- 0.9) for patients who did not receive specific treatment ($p < 0.001$).

Conclusion: The prognosis of patients with LMDTC is bad and the occurrence of liver metastases in the evolution of a DTC is pejorative. The use of targeted therapies may improve prognosis for selected patients.

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT), vésiculaires et papillaires, sont de bon pronostic, avec un taux de survie élevé. En effet, la survie à 10 ans est entre 80-95 %. L'incidence des métastases à distance lors du diagnostic de CDT est de 4 %. Durant la prise en charge et la surveillance de ces cancers, la prévalence des métastases varie de 2 % pour les patients à bas risque, à 33 % pour les patients à haut risque. Les métastases à distance sont d'abord pulmonaires puis osseuses. La présence de métastases à distance est le plus mauvais facteur pronostique. La survie à 10 ans est de seulement 50 % après le diagnostic de métastases de CDT (1-3).

Les métastases hépatiques des CDT (LMDTC) sont rares, avec une fréquence estimée à 0.5 %. Elles ont tendance à apparaître en phase terminale de la maladie. La durée de survie après le diagnostic de MHCDDT varie de un à 60 mois dans la plus grande série de 11 patients.

En raison de leur rareté, peu d'informations sont disponibles sur le diagnostic et la prise en charge des MHCDDT. Nous avons donc fait un travail rétrospectif, multicentrique pour étudier les MHCDDT et analyser les facteurs de survie.

Patients et méthodes

Données

L'étude multicentrique concernait sept centres hospitalo-universitaires. Tous les patients présentant des MHCDDT étaient inclus. La période d'étude a varié selon les centres : *Angers 1995-2011, Genève 2005-2011, Marseille 1995-2011, Paris 2000-2011 et Limoges 2004-2011*. Les données des patients étaient revues rétrospectivement.

Patients

Tous les patients étaient initialement traités et suivis selon les recommandations internationales. Durant la surveillance, les bilans comprenaient un dosage de la thyroglobulinémie, une scintigraphie corps entier et une échographie cervicale. Une échographie et/ou une tomodensitométrie abdominale étaient réalisées en fonction des métastases et en cas de scintigraphie non contributive dans un contexte d'élévation de la thyroglobulinémie. Lorsque cela a été possible, des biopsies hépatiques étaient réalisées.

Statistiques

Les paramètres avec distribution normale étaient exprimés en moyenne \pm déviation standard (SD). Les paramètres avec distribution asymétrique étaient exprimés en médiane et interquartile (IQR). Les comparaisons entre les groupes étaient faites en utilisant une analyse de variance (ANOVA). Les taux de survie étaient analysés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et les groupes étaient comparés en utilisant le test du log-rank. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Une version du logiciel SPSS 11.0.1 (SPSS, Chicago, IL, USA) était utilisée pour l'analyse statistique et générer des graphiques.

Résultats

Population étudiée

Quatorze patients étaient inclus dans l'étude (six femmes, huit hommes). L'âge médian lors du diagnostic de CDT était de 59.7 ans (+/-10.2). Quatre patients présentaient des goitres, six avaient des nodules thyroïdiens, deux avaient des adénopathies cervicales suspectes, un avait des douleurs osseuses et un avait une monoplégie brachiale. Tous les patients avaient une thyroïdectomie totale lors de leur prise en charge initiale. Aucun patient n'avait d'antécédent de cancer autre que celui de la thyroïde.

Technique chirurgicale

Cinq patients avaient un curage central et latéral et un patient avait un curage central seul lors de la thyroïdectomie. Un patient était réopéré deux fois pour une reprise de curage central deux ans et trois ans après la chirurgie initiale (thyroïdectomie avec curage central). Neuf patients avaient des métastases à distance lors du diagnostic de CDT dont deux avec MHCDDT dans un contexte de métastases osseuses et pulmonaires.

Circonstances de découverte des MHCDDT

Les MHCDDT étaient diagnostiquées devant une élévation de la thyroglobulinémie associées à des lésions hépatiques sur les examens d'imagerie. Tous les patients avaient une élévation de la thyroglobulinémie. Parmi les 14 patients, six avaient des adénopathies cervicales lors du diagnostic de MHCDDT. Onze cas de MHCDDT étaient découverts à la tomodensitométrie abdominale, deux au TEP à la FDG et un à la scintigraphie à l'iode 123. Les MHCDDT étaient apparues sur une période médiane de 52.2 mois (+/-49.5) après le traitement initial de la tumeur primitive. Une biopsie hépatique permettait de confirmer le diagnostic de MHCDDT chez cinq patients. Aucun patient n'avait d'antécédent de cancer autre que thyroïdien. Neuf patients n'avaient de preuve histologique de MHCDDT. Le diagnostic de MHCDDT était établi sur l'association d'une élévation de la thyroglobulinémie et de lésions hépatiques sur les examens d'imagerie compatibles avec une lésion métastatique.

Prise en charge thérapeutique des MHCDDT

La plupart des patients ($n=13$) recevaient un traitement par irathérapie à l'iode 123 (la dose médiane était de 330 mCi, avec une moyenne de 3.5 ± 2.9 séances). Douze patients recevaient une irathérapie après la chirurgie cervicale initiale. Un patient était traité par irathérapie après le diagnostic de MHCDDT. Huit patients avaient reçu une chimiothérapie par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) pour le traitement de leur MHCDDT (1 Vandetanib, 1 Sunitinib, 1 Pazopanib et 5 Sorafenib incluant 1 avec un switch par Sunitinib). Aucune autre chimiothérapie n'était administrée. Pour ces huit patients,

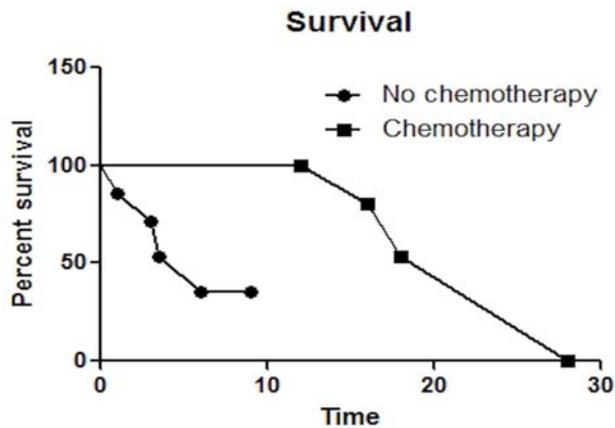


Tableau I : Représentation de Kaplan-Meier de la survie après le diagnostic MHCCT en fonction du traitement reçu (ITK ou non).

leurs MHCCT étaient diagnostiquées après janvier 2005. Un patient a eu une résection de sa lésion hépatique (tumorectomie de la jonction entre les segments hépatiques V et VII) après la chimiothérapie, avec une survie de 18 mois après le geste chirurgical. Six patients ne recevaient de chimiothérapie : deux patients avaient des MHCCT bilobaires pour lesquelles la chimiothérapie n'avait pas été jugée indiquée, un patient avait une invasion duodénale pour laquelle une chimiothérapie se serait révélée dangereuse étant donné le risque de perforation, un patient présentait une altération de l'état général trop importante.

Deux patients présentaient des MHCCT à la fin de la période étudiée. L'un présentait une progression des images au-delà de neuf mois et ne recevait donc pas de chimiothérapie. L'autre avait un diagnostic récent de MHCCDT et le suivi des examens d'imagerie était attendu avant de commencer la chimiothérapie.

Le tableau I montre le stade tumoral initial des cancers thyroïdiens différenciés, le délai avant le diagnostic des MHCCT et leurs traitements. Sept patients sont décédés des suites de leurs MHCCT dans un délai médian de 10.7 mois (1-28) après leur diagnostic. Sept patients étaient encore vivants après un suivi médian de 11.7 mois (3-28). La survie médiane était de 17.4 mois (+/- 3.3). Les patients qui avaient reçu un traitement par ITK ont eu une survie médiane statistiquement plus longue que les patients n'ayant pu en recevoir (23.6 +/- 2.9 mois et 3.9 +/- 0.9 mois respectivement, $p < 0.001$) (Tableau II).

L'image 1 montre une courbe de Kaplan-Meier représentant la survie après le diagnostic de MHCCT en fonction du traitement reçu. L'image 2 montre l'évolution du patient 11 du tableau 1: 21 mois de suivi, toujours en vie à la fin de l'étude avec stabilisation des MHCCT.

Discussion

Intérêt d'un suivi à long terme

Les MHCCT sont rares, parfois de révélation tardive (5-7). Kouso et al. avaient rapportés le cas de MHCCT diagnostiquées 32 ans après une thyroïdectomie totale pour cancer vésiculaire (5). Dans notre série, le délai médian de découverte des MHCCT était de 52 mois, avec un maximum de 13 ans.

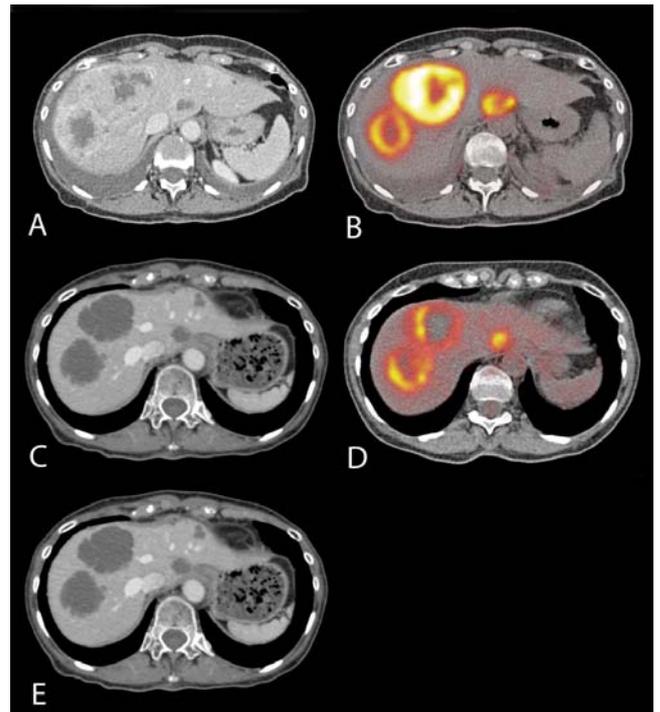


Tableau II : montrant l'évolution du patient 11 du tableau 1.

A + B : Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (A) et TEP au FDG (B) montrant 3 MHCCT avec une activité métabolique intense (SUV moyenne 15,7, SUV max 32 pour la plus grande métastase hépatique). Niveau de Thyroglobulinémie: 93 395 ug/l.

C + D : Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (C) et PET au FDG (D) 6 semaines après le traitement par pazopanib, à une dose initiale de 800 mg/jour montrant principalement des changements nécrotiques/kystiques de la métastase hépatique, dus à une diminution nette de l'activité métabolique (SUV moyenne de 3,4, SUV max 8.1 pour la plus grande métastase hépatique).

D : Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste 7 mois après le diagnostic de MHCCT sous une dose d'entretien de 400 mg/jour de Votrient montrant une stabilisation de la métastase hépatique. Niveau de thyroglobulinémie également stabilisé à 11 903 mg/l.

Intérêt du dosage de thyroglobulinémie et de la scintigraphie corps entier dans le dépistage des MHCCT

Le dosage de la thyroglobulinémie n'est pas corrélé à la détection des MHCCT étant donné que les patients ayant ce type de métastases présentent souvent des métastases à d'autres sites. Les métastases hépatiques des CDT peuvent être mises en évidence par de multiples examens d'imagerie, comme l'échographie abdominale, la tomographie et la scintigraphie corps entier. L'accumulation diffuse de l'iode au niveau hépatique lors de scintigraphie doit être distinguée de l'accumulation focale. Seule une accumulation focale de l'iode est caractéristique d'une métastase dans laquelle la captation de l'iode par les cellules cancéreuses est encore conservée.

La scintigraphie à l'iode radioactif est un outil diagnostique utile pour tous les patients, car cet examen a aussi des implications thérapeutiques. Si la scintigraphie à l'iode radioactif est positive, elle confirme que la thérapie à l'iode radioactif peut être prometteuse (8). Si elle est négative, l'utilité de la thérapie à l'iode radioactif est remise en question. Malheureusement, souvent, les MHCCT n'accumulent pas l'iode radioactif en raison d'un processus de dédifférenciation. Par conséquent, la scintigraphie ne suffit pas pour la détection de ces métastases, et la tomographie abdominale et/ou la TEP au FDG devraient également être employées (9-15). La TEP au FDG est particulièrement efficace dans la détection des patients ayant un taux élevé de thyroglobuline alors que la scin-

tigraphie corps entier est négative. Dong et al. ont rapporté une sensibilité et une spécificité de la TEP au FDG de 93,5 % et 83,9 % respectivement pour les métastases à distance (14). Dans notre étude, toutes les MHCDT étaient détectées devant un taux élevé de thyroglobulinémie. Onze MHCDT (78,5 %) étaient découvertes sur la tomодensitométrie, 2 sur la TEP au FDG. *Les images 1 et 2 montraient des lésions hépatiques à la tomодensitométrie et à la TEP au FDG. Un patient avait une scintigraphie montrant des lésions hépatiques.*

Traitement des MHCDT

Chirurgie hépatique

Une autre difficulté est d'établir une prise en charge thérapeutique spécifique pour ces métastases hépatiques. La chirurgie offrirait la meilleure chance de survie à long terme (16). Cependant la plupart des patients ne sont pas éligibles pour la chirurgie soit en raison de multiples métastases hépatiques non accessibles à une prise en charge chirurgicale, soit en raison de métastases disséminées ou de comorbidités importantes. Dans notre série, un seul patient pouvait avoir une exérèse chirurgicale complète de sa métastase hépatique à visée curative après une chimiothérapie par ITK. Malheureusement, il était décédé 18 mois après la chirurgie. La cause du décès était une pneumonie secondaire à une pancytopenie causée par l'irathérapie.

Irathérapie

L'irathérapie est limitée par le processus de dédifférenciation tumorale (diminution de l'expression et/ou de la fonction du symporteur d'iode de sodium). Il a été suggéré que les rétinoïdes avaient des effets bénéfiques sur l'absorption de l'iode. Le Bexarotène pourrait restaurer partiellement l'absorption de l'iode dans certains (17,18). Une étude a montré que la MAPK (mitogen-activated protein kinase) augmente l'absorption de l'iode et son maintien dans un sous-groupe de patients atteints de cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode. L'efficacité peut être supérieure chez les patients présentant une mutation RAS (19). Dans notre série, un patient était traité avec des rétinoïdes, puis par chimiothérapie. Ce patient était encore en vie à la fin de l'étude, six mois après le diagnostic de MHCDT. En cas de métastase hépatique fonctionnelle, Gugliemi et al. suggèrent une combinaison de traitement au laser de photocoagulation percutanée et d'irathérapie afin d'éviter les effets secondaires de l'irathérapie chez un patient thyrotoxique et d'accroître l'efficacité de l'irathérapie (20).

Chimiothérapie par inhibiteurs de la tyrosine kinase

Il n'existe pas d'étude sur l'efficacité d'une chimiothérapie systémique spécifique pour les MHCDT. L'angiogenèse est une caractéristique importante des cellules tumorales. Plusieurs facteurs, dont le VEGF (vascular endothelial growth factor), favorisent le développement de la tumeur primitive et de ses métastases (21). Dans le cancer de la thyroïde, un niveau élevé d'expression de VEGF est corrélé à un diamètre tumoral élevé, une augmentation du taux de métastases locorégionales et à distance, et une diminution de la survie sans maladie (22). Le ciblage de VEGF par différents inhibiteurs de tyrosine kinases a montré une inhibition de la croissance d'un cancer papillaire de la thyroïde (23). Dans notre étude, huit patients avaient reçu une chimiothérapie par ITK. Ce traitement était considéré comme efficace chez quatre patients : *cinq patients étaient encore en vie à la fin de l'étude, dont un avec progression métastatique et trois avec réponses partielles, trois patients étaient décédés (un de pancytopenie secondaire à l'irathérapie, deux en raison de maladie multi-métastatique).*

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une survie significativement prolongée chez les patients ayant reçu des

ITK (28 mois) par rapport aux patients qui n'en avaient pas reçu (4,75 mois). Seuls les patients sans comorbidités significatives avaient pu bénéficier d'une chimiothérapie par ITK ce qui pourrait représenter un biais. En outre, l'agressivité de la tumeur peut varier en fonction du type de cancer et expliquer cette différence dans la survie. Cependant, l'âge des patients et l'étendue de la maladie ont été similaires dans les deux groupes.

Des études antérieures ont démontré l'efficacité de divers ITK dans le cancer différencié de la thyroïde d'origine vésiculaire (24-28). Dans l'étude de Sherman et al, 24 des 93 patients avaient des MHCDT (24,25) et dans l'étude de Kloos et al, 8 des 41 patients avaient des métastases hépatiques, rénales ou surrenaliennes (28). La proportion de patients avec métastases hépatiques n'était pas été indiquée dans l'étude de Cohen et al (26) qui incluait 60 patients et dans l'étude de Gupta et al. (27) qui comprenait 30 patients. Aucune de ces études ne décrivait l'évolution des patients atteints de MHCDT mais toutes montraient un taux de plus de 2/3 de réponse (81 % de maladie stable et réponse partielle à 6 mois au moins pour Sherman et al, 71 % pour Kloos et al, 68 % à 16 semaines pour Cohen étude et al., et 76 % à 14 semaines pour Gupta et al.). Certaines limites et certains biais peuvent affecter les résultats de notre étude. Bien qu'elle semble être l'une des plus grandes cohortes assemblées dans la littérature de ce phénomène rare, le petit nombre de patients de cette étude rétrospective ne permet pas de conclusions définitives sur l'efficacité des ITK en cas de MHCDT. Cependant, l'amélioration du pronostic apparent des patients traités par ITK suggère que ce type de chimiothérapie doit être envisagé. Une étude prospective avec une plus grande cohorte et biopsie hépatique pour tous les patients est nécessaire pour confirmer notre conclusion.

Conclusion

Les métastases hépatiques sont une manifestation avancée des cancers différenciés de la thyroïde, en association avec d'autres sites métastatiques. Cette étude montre que les patients avec CDT, qui sont le plus souvent jeunes, devraient avoir un suivi régulier tout au long de leur vie. En raison d'un processus de dédifférenciation, la plupart des cas de MHCDT n'absorbent pas l'iode, ce qui limite donc l'efficacité de l'irathérapie. Les ITK montrent des résultats prometteurs chez les patients atteints de MHCDT, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données préliminaires.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt

Discussion en séance

Question de François Richard

Quel est le taux de complication après thérapie ciblée ?

Réponse

1 sur 8 (12,5 %)

Références

- Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Terahata S, Noguchi M, Hisada K and Matsubara F. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: A clinical and pathologic study. *Human Pathology* 1990;21:283-90.
- Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
- Johnson MW, Morettin LB, Sarles HE, Zaharopoulos P. Follicular

- carcinoma of the thyroid metastatic to the kidney 37 years after resection of the primary tumor. *J Urol*. 1982;127:114-6.
4. Shah DH, Samuel AM. Metastasis to the liver in well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 1996;6:607-11.
 5. Kouso H, Ikegami T, Ezaki T, Ishida T, Aimitsu S, Fujihara M, Mori M. Liver metastasis from thyroid carcinoma 32 years after resection of the primary tumor: report of a case. *Surg Today* 2005;35:480-2.
 6. Fonseca P. Thyroid lung metastasis diagnosed 47 years after thyroidectomy. *Ann Thorac Surg* 1999;67:856-7.
 7. Cady B, Meissner WA, Sala LE. Thyroid cancer for forty-one years. *N Engl J Med* 1978;299:901.
 8. Kraft O. Hepatic metastasis of differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005;8:44-6.
 9. Basu S, Nair N, Shet T. Detection of unsuspected metachronous second primary malignancy giving rise to supposed "non-iodine avid metastasis" in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2007;32:655-8.
 10. Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, Banti E, Rampin L, Rubello D. Review. 18FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo* 2008;22:109-14.
 11. Hall NC, Kloos RT. PET imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 793-805.
 12. Finkelstein SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Moley JF, Hall BL. Combined (18F)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for detection of recurrent, 131I-negative thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 286-92.
 13. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 194-205.
 14. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, Sun F, Luo XG. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 639-50.
 15. Mirallié E, Guillan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C, Bodet-Milin C, Curtet C, Carnaille B, Murat A, Charbonnel B, Kraeber-Bodéré F. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2007; 142: 952-8.
 16. Tur GE, Asanuma Y, Sato T, Kotanagi H, Sageshima M, Yong-Jie Z, Koyama K. Resection of metastatic thyroid carcinomas to the liver and the kidney: report of a case. *Surg Today* 1994; 24: 844-8.
 17. Liu YY, Stokkel MP, Morreau HA, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Radioiodine therapy after pretreatment with bexarotene for metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 605-9.
 18. Liu YY, Stokkel MP, Pereira AM, Corssmit EP, Morreau HA, Romijn JA, Smit JW. Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 525-31.
 19. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Dominguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368:623-32.
 20. Guglielmi R, Pacella CM, Dottorini ME, Bizzarri GC, Todino V et al. Severe thyrotoxicosis due to hyperfunctioning liver metastasis from follicular carcinoma: treatment with (131)I and interstitial laser ablation. *Thyroid* 1999; 9: 173-7.
 21. Sivakumar B, Harry LE, Paleolog EM. Modulating angiogenesis: more versus less. *JAMA* 2004 ; 292(8) : 972-7.
 22. Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM, Francis GL. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 2000 ; 10(4) : 349-57.
 23. Bauer AJ, Terrell R, Doniparthi NK, Patel A, Tuttle RM, Saji M, et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. *Thyroid* 2002 ; 12(11) : 953-61.
 24. Ye L, Santarpia L, Gagel RF. The Evolving Field of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Endocrine Tumors. *Endocr Rev* 2010; 31: 578-99.
 25. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, Licitra L, Eschenberg MJ, Sun YN, Juan T, Stepan DE, Schlumberger MJ. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31-42.
 26. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA et al. Axitinib Is an Active Treatment for All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer: Results From a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708-13.
 27. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K et al. 2008 Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714-4719.
 28. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675-1684.