

## Carcinoma papilar de tiroides no captante de radioyodo ( $I^{131}$ ): A propósito de un caso

### Papillary thyroid carcinoma not collecting radioiodine ( $I^{131}$ ): Presentation of a case

Álvaro Barbosa P<sup>1</sup>, Antonio Daviú C<sup>1</sup>, Daniel Moyano M<sup>2</sup>, Mario Álvarez T<sup>2</sup>.

#### RESUMEN

*El carcinoma papilar de tiroides (CPT) corresponde a una neoplasia frecuente en el mundo y en nuestro país. Generalmente se asocia a buen pronóstico y altas tasas de sobrevida, gracias a características propias del tumor, precisas herramientas diagnósticas y terapias eficaces. Formas infrecuentes de CPT suelen tener comportamientos más agresivos y respuestas parciales a tratamientos habituales, tales como el CPT no captante de radioyodo (5% de los casos). Poca literatura existe respecto a este último y a su manejo. Diversas opciones de tratamiento han sido propuestas, según si hay evidencia de tejido tumoral, como el uso empírico de  $I^{131}$ , cirugía, radioterapia, embolización e inhibidores de tirosina kinasa, sin embargo, sigue habiendo una respuesta incierta.*

**Palabras clave:** Carcinoma papilar de tiroides,  $I^{131}$ , no captante de radioyodo, tiroglobulina, rastreo corporal total.

#### ABSTRACT

*Papillary thyroid carcinoma (PTC) is a common cancer in the world and in our country. It is usually associated with good prognosis and high survival rates, due to the tumor's characteristics, precise diagnostic tools and effective therapies. Unusual varieties of PTC have more aggressive behaviors and partial responses to usual treatments, such as negative uptake to radioiodine PTC (5% of cases). There is few literature about this variety and its treatment. Diverse treatment options have been proposed, according to whether there is evidence of tumor tissue, such as the empirical use of  $I^{131}$ , surgery, radiotherapy, embolization and inhibitors of thyrosine kinase, however an uncertain response remains.*

**Key words:** Papillary thyroid carcinoma,  $I^{131}$ , negative uptake to radio-iodine, tiroglobuline, whole body scan.

<sup>1</sup> Interno Medicina, Universidad Valparaíso, Chile.

<sup>2</sup> Otorrinolaringólogo, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer tiroideo (CT) es la neoplasia endocrina más común, que últimamente ha mostrado un aumento de su prevalencia en ambos sexos<sup>1</sup>. La incidencia del CT tiene gran variabilidad a lo largo del mundo, y distintos estudios así lo manifiestan, con cifras desde 2 a 11 casos cada 100.000 habitantes/año. En nuestro país, se estimó una incidencia cercana a 7,86 casos por cada 100.000 personas/año para el año 2011<sup>2</sup>. El CT tiene una amplia gama de variedades histológicas con distinto comportamiento, pronóstico y manejo; siendo el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) el grupo más frecuente. Dentro de éstos, el carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la estirpe más común, contando con aproximadamente 70%-85% de los casos. El CPT es reconocido por su favorable pronóstico general llegando a tasas de sobrevida de más de 98% a 5 años y de 95% a los 10 años, después del diagnóstico y tratamiento<sup>1</sup>. Respecto a la mortalidad, podemos decir que el CDT concentra bajas tasas de mortalidad global, desde 0,2 hasta 0,7 muertes por cada 100.000 habitantes en distintas localidades del mundo<sup>3</sup>, tal como se muestra en la Tabla 1.

En Chile según el informe del registro poblacional del cáncer, se estima una tasa de mortalidad ajustada de 0,4% y 0,7% para hombres y mujeres respectivamente<sup>4</sup>. El manejo del CPT corresponde a la terapia conjunta de remoción quirúrgica de la glándula tiroides (tiroidectomía total) sumado a la posterior ablación con radioiodo (<sup>131</sup>I). Posterior a esto, se propone buscar tejido tiroideo residual, por medio de una gammagrafía corporal total o rastreo corporal total (RCT) y medir niveles de tiro-

globulina (Tg)<sup>5</sup>. Para el seguimiento, la guía clínica ATA sugiere un esquema donde se utiliza la ecotomografía cervical (ECO cervical) y la medición de Tg junto a los anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Tg), es importante la medición de éstos, debido a la posible interferencia que pueden generar con la medición de la Tg y que *per se* podrían utilizarse como marcador sustituto de persistencia o recurrencia de un CDT debido a que aparentemente han demostrado ser bastantes sensibles a la presencia de tejido tiroideo<sup>6</sup>. Con estas terapias se logra la remisión de la enfermedad sobre el 90% de los pacientes, quedando 5%-10% sin respuesta.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 59 años con antecedentes de bocio, baja de peso, disfagia y disnea progresiva de un año de evolución. Fue evaluada en hospital de origen con punción aspirativa con aguja fina (PAAF) compatible con carcinoma papilar de tiroides (CPT), además es evaluada con nasofibroscopía (NFC) y tomografía computarizada (TC) de cuello y tórax con contraste evidenciando invasión traqueal en cara lateral derecha, que obstruye lumen aéreo en 90%.

Fue derivada a Hospital Carlos van Buren (HCVB) en donde se decide realizar abordaje en conjunto con cirugía de tórax y otorrinolaringología, la cual se lleva a cabo en agosto de 2014. En dicha cirugía se realiza resección de masa traqueal endoluminal por cirugía de tórax y tiroidectomía total con resección parcial de pared externa de cartílago traqueal (no ingresando a lumen traqueal). Biopsia concluye carcinoma papilar de tipo clásico

**Tabla 1. Mortalidad de cáncer diferenciado de tiroides (CDT), GLOBOCAL 2008**

Región	Mortalidad Muertes/100.000
Europa	0,3
América	0,3
África	0,7
Asia	0,4
Oceanía	0,2
Chile	0,3

del lóbulo derecho e istmo de la glándula tiroides (tamaño tumoral 18 x 7 mm), que infiltra tejido adiposo con márgenes quirúrgicos (+) a nivel de istmo, con invasión perineural (+) y linfovascular (-). Pared traqueal externa: carcinoma papilar tiroideo. Biopsia endoluminal: escama cornea y elementos morfológicos del tipo actinomicetes (negativos para tumor). Metástasis de carcinoma papilar en 2 de 4 ganglios linfáticos, sin extensión extracapsular (tamaño hasta 0,15 cm). En marzo de 2015 se realiza terapia con  $I^{131}$  con dosis de 150 mCi (retraso por administración en TC de medio de contraste yodado), cuyo rastreo posterior resulta negativo para tejido tiroideo.

Se mantiene seguimiento estricto en otorrinolaringología, asintomática con lumen traqueal permeable en 70%-80% (leve abombamiento de pared posterior de lumen traqueal), pero con tiroglobulina de 1,4 ng/mL y anticuerpo antitiroglobulina (Ac anti Tg) de 659 UI/mL (primera medición), ecografía cervical evidencia ganglios inespecíficos. En este contexto, es presentada a comité de endocrinología decidiendo nueva terapia con  $I^{131}$ , realizada en diciembre 2015 a dosis de 200 mCi (dosis acumulativa de 350 mCi). Rastreo corporal total nuevamente negativo para tejido tiroideo (Tg preablativa 18 ng/mL). Paciente evoluciona con buen estado general, asintomática, sin cambios a la NFC, pero con Tg 0,94 ng/mL en y Ac anti Tg: 421 UI/mL en ascenso.

En TC de cuello y tórax sin contraste y resonancia magnética con contraste se informa proceso expansivo que compromete pared lateral traqueal derecha (sin captación en rastreo) en su aspecto cefálico (mide 8 mm espesor x 15 mm céfalo/caudal x 16 mm diámetro anteroposterior). Contacta pared anterior de esófago y pared lateral de carótida común. No se identifican adenopatías en grupos linfáticos.

Con estos antecedentes es presentado en comité endocrinológico como cáncer papilar de tiroides con invasión traqueal, enfermedad persistente no captante de yodo; acordándose como plan la resección quirúrgica y radioterapia poscirugía. La cirugía es realizada en junio de 2016 en donde se realiza resección parcial de cricoides, 1º y 2º anillo traqueal cubriendo con injerto de cartílago costal y traqueostomía profiláctica. Paciente cursa en su 4 día posoperatorio con accidente cerebro vascular

presentando como secuela una hemiparesia braquiocrural izquierda. Se retira cánula de traqueostomía al mes de la cirugía.

Actualmente paciente en espera de radioterapia, con tiroglobulina en 0,14 ng/mL y Ac anti Tg: 16 UI/mL. Y un PET/CT FDG que muestra en cabeza cuello adenopatía hipermetabólica paratraqueal alta derecha con SUV máx. de 3,7 y mide 12 mm. Nódulo denso adyacente a adenopatía sin actividad metabólica de 7 mm (puede corresponder a remanente tiroideo). Tórax presenta linfonodo a nivel torácico izquierdo sin actividad metabólica. Pequeño nódulo pulmonar en lóbulo inferior izquierdo de 3 mm de carácter inespecífico y secuela de infarto cerebral derecho.

## DISCUSIÓN

El cáncer tiroideo (CT) es la neoplasia endocrina más común. La incidencia mundial de carcinoma de tiroides está aumentando tanto en hombres como en mujeres<sup>1</sup>. En cuanto al seguimiento del paciente tratado con terapia ablativa con  $I^{131}$ , se propone la búsqueda de tejido tiroideo residual, por medio del rastreo corporal total y de la posterior medición de los niveles de Tg y Ac-Tg. En general se observa una buena correlación entre la Tg y el RCT, debido a esto, ambos exámenes son complementarios para una correcta evaluación del paciente. Cuando los exámenes se encuentran negativos, sugiere remisión completa de la enfermedad, mientras que valores elevados de Tg orientan a presencia de tejido tiroideo local o en forma de metástasis, a pesar de que el RCT sea negativo, denominándose CT no captante de  $I^{131}$ <sup>3</sup>.

Se estima que 25% de los pacientes con CT presenta Ac-Tg elevados, en los cuales la presencia de éstos interferiría con la medición de la Tg, pueden interferir en la metodología de cuantificación de Tg, ya sea sub o sobreestimando su concentración y así, restando valor a la Tg como marcador de recidiva tumoral. Las interferencias en la determinación de la Tg dependen del tipo de inmunoensayo utilizado, y de la cantidad y afinidad de los Ac-Tg presentes en el suero por la Tg<sup>7</sup>. Títulos de Ac-Tg en disminución, y especialmente su negativización se ha asociado a buen pronóstico, siendo más importante su tendencia que su valor

absoluto. La extirpación del tejido tiroideo genera una disminución de la estimulación antigénica, por lo que en el seguimiento, tanto los Ac-Tg como la Tg, tenderían a disminuir sus valores séricos. Por lo anterior, y aunque no hay evidencia suficiente para utilizar los Ac-Tg como único marcador, la persistencia de títulos altos orienta a permanencia de la lesión tumoral aun con niveles de Tg normal o baja, siendo recomendable realizar RCT y eventual seguimiento con PET/CT FDG<sup>8</sup>.

### ***Cáncer diferenciado de tiroides no captante de I<sup>131</sup> o radioyodoresistente***

Ambos conceptos se utilizan indistintamente en la práctica clínica, refiriéndose a aquel tipo de CT que no posee la capacidad de captar I<sup>131</sup> y que, por lo tanto, no responde a la terapia ablativa, pero mantiene la capacidad secretora de Tg. Como se dijo anteriormente este grupo de pacientes se ha pesquisado gracias a los resultados en los exámenes de seguimiento, donde se encuentra negativo para el RCT y valores elevados de Tg o Ac-Tg<sup>9</sup>.

La incidencia del CT no captante de I<sup>131</sup> es baja, si consideramos el total de pacientes con CT, menos del 10% con enfermedad clínica desarrollará metástasis, y de estos últimos, dos tercios serán refractarios al tratamiento con I<sup>131</sup>, por lo que representan aproximadamente 4-5 casos/año por millón de habitantes. Su tasa de sobrevida disminuye drásticamente en comparación con el resto de los CT captantes de I<sup>131</sup>, siendo menor a 10% a los 10 años, y con un promedio de esperanza de vida de 3-5 años<sup>9</sup>.

Es importante considerar que antes de catalogar un CT como no captante a I<sup>131</sup>, se deben descartar posibles causas de falsos positivos (FP) para la medición de Tg y de falsos negativos (FN) en el RCT. En el primer caso, se puede deber a una sobreestimación de la medición por la interferencia de los Ac-Tg. Respecto a los FN en el RCT se encuentran las siguientes causas: mutación del mecanismo de captación de I<sup>131</sup>, presencia de micrometástasis dispersas que no se logran visualizar con el RCT, e indebida preparación del paciente para la realización del examen, como sería la contaminación con I<sup>131</sup> previa (dieta o por uso de contrastes) y una inadecuada estimulación con TSH<sup>10</sup>.

Actualmente la ecotomografía cervical es el examen de elección para el seguimiento de las recurrencias o persistencias del CT<sup>3</sup>, pero una alternativa propuesta por la *American Thyroid Association* como posible examen imagenológico en una elevación de Tg, con un RCT y ecotomografía cervical negativos para recurrencia de CT, es el PET/CT FDG. Este es un examen capaz de identificar zonas con un metabolismo aumentado, que se refleja en una mayor captación de glucosa. Basado en su mecanismo puede reconocer recidivas que no están captando contraste yodado, pero sí reconocer la utilización de glucosa para funciones celulares neoplásicas<sup>5</sup>.

### ***Manejo controversial de pacientes con CT con niveles de Tg positivos y RCT negativo***

En cuanto al manejo del paciente con CT no captante de I<sup>131</sup>, cabe mencionar que hasta el momento no existe un tratamiento que logre una respuesta completa y persistente en pacientes con estas características. La quimioterapia clásica ha mostrado resultados deficientes, por lo que distintas terapias han sido propuestas, pero en general apuntan a efectos que controlan la enfermedad progresiva, es decir, apuntan a efectos citostáticos<sup>3</sup>. M. Chao y cols<sup>11</sup> proponen un manejo en base a los hallazgos, en el caso de encontrarse frente a un CT no captante de I<sup>131</sup> (Figura 1).

Al enfrentarse a un paciente RCT negativo posablación con elevación de Tg, a los 6-12 meses, se deben excluir las causas de FP de Tg y FN al RCT. Una vez descartados, corresponde buscar con otras herramientas imagenológicas complementarias; obteniendo tres posibles situaciones:

- Con imágenes sugerentes de enfermedad tumoral (positivo), considerar una nueva línea de tratamiento, como cirugía, radioterapia, embolización tumoral, inhibidores de tirosina kinasa, entre otros.
- Sin hallazgos sugerentes de enfermedad tumoral y paciente de bajo riesgo, corresponde repetir TSH rh, Tg hipotiroidismo estimulada.
- Sin hallazgos sugerentes de enfermedad tumoral y paciente de alto riesgo, considerar terapia con I<sup>131</sup>, con niveles de Tg >10 ng/ml ó >5 ng/ml con preparación TSH rh; y un RCT posterior. Si posterior a la terapia con I<sup>131</sup> el

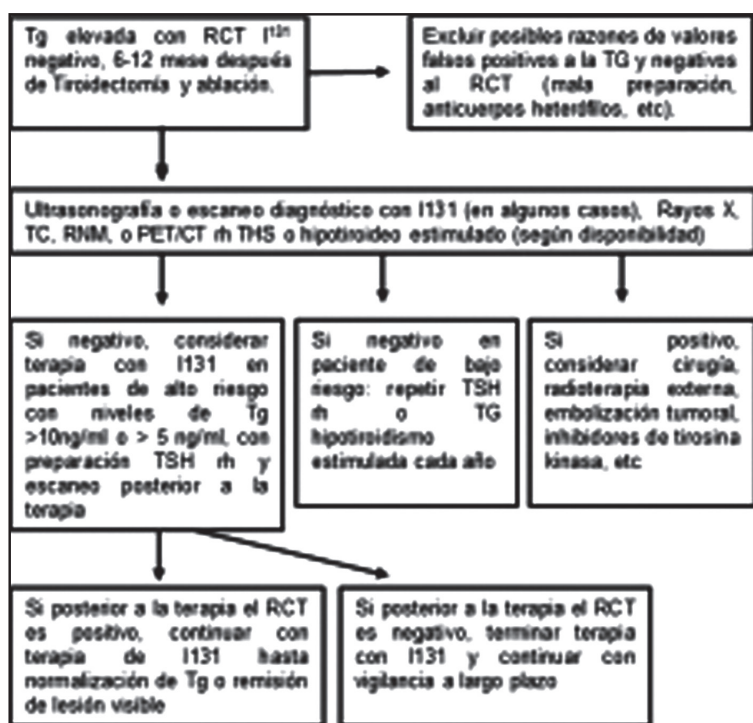


Figura 1. Algoritmo de manejo propuesto para un paciente con carcinoma papilar de tiroides no captante de radioyodo.

RCT se mantiene negativo, se debe terminar la terapia con  $I^{131}$  y continuar el seguimiento con imágenes, Tg y Ac-Tg a largo plazo; por otro lado, si al terminar la terapia con  $I^{131}$  el RCT se encuentra positivo se debe continuar con el  $I^{131}$  hasta lograr la normalización de la Tg o los Ac-Tg o la remisión de la lesión visible.

Las dosis máximas acumulativas de  $I^{131}$ , son 600 mCi; ya que hay evidencia que dosis más elevadas, implican un gran factor de riesgo para el desarrollo de otros tipos de neoplasias, como leucemia<sup>12</sup>. En cuanto a las dosis de  $I^{131}$ , hay 3 formas de definirla: primero encontramos la utilización de dosis empíricas fijas, segundo dosimetría corporal total y por último dosimetría lesional; pero en nuestro país no existe disponibilidad de dosimetría. Debido a lo anterior, se aconseja el uso de terapias de  $I^{131}$ , en dosis empíricas fijas, siendo no mayores a 200 mCi por terapia. Los efectos secundarios del tratamiento con  $I^{131}$  en general son bien tolerados y autolimitados; se dividen en precoces y a largo plazo. Dentro del primer grupo, se

encuentran náuseas, sialoadenitis, cambios transitorios de gusto y olfato, mucositis (bucal, fosas nasales, conjuntivas y genital), tiroiditis actínica del remanente o de la metástasis y posible hemorragia cerebral por radionecrosis, de metástasis cerebrales. A mediano y largo plazo, utilizando altas dosis, se puede inducir a leucopenia y trombocitopenia transitoria, incremento de valores de gonadotropinas, fibrosis pulmonar, xerostomía, disminución de espermatogénesis y carcinogénesis<sup>13</sup>.

En cuanto al manejo expectante referido en el algoritmo, la guía chilena de cáncer de tiroides corrobora que en caso de 2 terapias ablativas con  $I^{131}$ , con RCT negativo y solo aumento de la Tg sin imágenes sugerentes de enfermedad tumoral, el tratamiento de elección es el seguimiento con imágenes cada 6-12 meses, medición seriada de Tg en supresión y la mantención de TSH suprimida, debido a la lenta progresión de las lesiones<sup>3</sup>.

Dentro de las alternativas de tratamiento propuestas se consideran cirugía, radioterapia externa, embolización tumoral, y nuevas terapias que han tomado gran relevancia en el manejo de este tipo

de cáncer, que corresponden a los medicamentos denominados inhibidores de tirosina kinasa (ITK):

- El efecto de los inhibidores de tirosina kinasa radica en interferir en la proliferación celular y angiogénesis; actuando tanto en los receptores de superficie celular de tirosina kinasa como en los receptores intracelulares de serina y treonina, interfiriendo en la cascada Ras/MAPK. Dentro de esta familia de medicamentos, el más utilizado y con más evidencia, es el sorafenib. A pesar de que se ha visto leve respuesta a estos fármacos, sus efectos adversos son notorios y no ha mostrado mayor sobrevida libre de enfermedad que sin terapia alguna<sup>14</sup>.
- La embolización tumoral selectiva consiste en causar una interrupción en el flujo arterial del tumor, con el fin de conseguir necrosis por isquemia y así reducir rápidamente el dolor en metástasis hiperálgicas y evitar hemorragias profusas previo a metastasectomías<sup>15</sup>.
- Por su parte la cirugía es el tratamiento estándar para metástasis óseas y pulmón, como también para enfermedad oligometastásica. A su vez es la terapia de elección para resección de linfonodos, invasión local y remanente tiroideo cuando las terapias convencionales fracasan<sup>15</sup>.
- En último punto, destacar que la radioterapia externa generalmente está indicada en metástasis de tejido óseo, invasión locorregional, y como terapia paliativa en lesiones no resecables o pacientes añosos que no son aptos para otras terapias. Cabe mencionar que últimamente se ha propuesto utilizarla en metástasis de hígado y pulmón. La dosis recomendada es de 30 Gy durante 10 sesiones.

Sin embargo, otros autores recomiendan utilizar dosis empíricas de ablación con  $I^{131}$ , siempre en caso de haber elevación aislada de la Tg. El fundamento de lo anterior radica en que posterior a la terapia se ha visto una disminución de la Tg en 62% de los pacientes –versus 44% sin otra medida– y un incremento de la sensibilidad en el rastreo corporal total con altas dosis de  $I^{131}$ . En contraste, existe evidencia que no apoya la terapia empírica debido a que la reducción de la Tg o la eliminación de la captación de  $I^{131}$  al rastreo, no están completamente asociados a una mayor supervivencia y las dosis utilizadas de  $I^{131}$  pueden traer consecuencias

como aumento de la prevalencia de cáncer de vejiga, de glándulas salivales, de colon y de mama<sup>16</sup>.

Por último, es importante destacar que actualmente no se cuenta con ensayos clínicos randomizados, ni estudios prospectivos controlados que demuestren eficacia del tratamiento, por lo que no existen pautas de manejo basadas en la evidencia.

## CONCLUSIÓN

Debido a la baja prevalencia del cáncer diferenciado de tiroides no captante de  $I^{131}$ , se dificulta generar algoritmos de manejo claros, por lo que hay que evaluar caso a caso el manejo a seguir, siempre apoyándose en un equipo multidisciplinario.

A pesar de la buena sobrevida que presenta el CT, ésta se ve radicalmente disminuida en caso de presentar refractariedad a la terapia con  $I^{131}$  (menor a 10% a los 10 años), lo que predispone el avance de la enfermedad y generación de metástasis.

Recalamos la gran importancia de evaluar a los pacientes con CT diferenciado con tiroglobulina y Ac-antitiroglobulina. Pues sólo fue este último el que levantó sospecha sobre la persistencia tumoral no captante de  $I^{131}$ , ahí lo imprescindible de la evaluación con ambos marcadores.

Nuevos tratamientos están siendo investigados como terapia efectiva para este tipo de neoplasia, pero se han reportado frecuentes reacciones adversas a medicamentos, por lo que su indicación es controvertida. Hasta el momento, lo más aceptado al enfrentarse a un paciente con CT no captante de radioyodo, en caso de haber persistencia de marcadores tiroideos elevados, en pacientes de riesgo, sería una segunda dosis de  $I^{131}$ . A continuación, si permanecen títulos elevados, se aconseja la realización de un PET FDG en búsqueda de tejido tiroideo persistente o posibles metástasis no captantes, ya sea locorregionales o a distancia (ósea, pulmón, hígado). Al hallazgo de tejido remanente, la terapia de elección corresponde a la cirugía y/o evaluación de una terapia adyuvante<sup>15</sup>. Conducta que se tomó en nuestro caso índice, pero que hubiese sido más correcta habiendo tenido un PET/CT FDG previo. Aunque ha habido avances en el tema dentro del último tiempo, es necesario contar con mayores reportes y estudios, principalmente relacionados con el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SIEGEL R, MILLER K, AND JEMAL A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 2016; 66: 7-30.
2. SAPUNAR ZJ, MUÑOZ NS, AND ROA SJ. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1099-105.
3. Minsal. Guía Clínica. Nódulo Tiroideo y Cáncer Diferenciado de Tiroides. Serie Guías Clínicas. 2013. www.minsal.cl
4. Minsal. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, Unidad de vigilancia de enfermedades no transmisibles y estudios, Departamento de epidemiología, División planificación sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública. 2012. www.minsal.cl
5. HAUGEN B, ALEXANDER E, BIBLE K, DOHERTY G, MANDEL S, NIKIFOROV Y, PACINI F, RANDOLPH G., Y COLS. 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; 26: 1-133.
6. SPENCER C. Clinical Utility of Thyroglobulin Antibody (TgAb) Measurements for Patients with Differentiated Thyroid Cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3615-27.
7. QUEVEDO I, CAMPINO C, RODRÍGUEZ JA, ARTEAGA E, ET AL. Anticuerpos anti-tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivante? *Rev Med Chile* 2002; 130: 167-72.
8. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, WANG CC, GUTTLER RB, SINGER PA, ET AL. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-7.
9. SCHMIDT A, IGLESIAS L, KLAIN M, PITOIA F, AND SCHLUMBERGER M. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch of Endocrinol Metab* 2017; 61: 81-9.
10. CHAO M, ANREN K, JIAWEI X, TIEKUN M. The possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole-body scan. *J Nucl Med* 2005; 46: 1473e1480.
11. CHAO M. Management of Differentiated Thyroid Cancer with Rising Thyroglobulin and Negative Diagnostic Radioiodine Whole Body Scan. *Clinical Oncology* 2010; 22: 438-47.
12. MAZZAFERRI E. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *Yearbook of Medicine*, 2007; 499-502.
13. CHENQ L, LIU M, RUAN M, AND CHEN L. Challenges and strategies on radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2016; 19: 23-32.
14. HEN C, QIU Z, AND LUO Q. (2013). Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine Related Cancer*, 21(2), pp. 253-61.
15. BONICHON F, BUY X, GODBERT Y, POINTILLART V, HENRIQUES DE FIGUEIREDO B, GANGI A, AND PALUSSIÈRE J. Local treatment of metastases from differentiated thyroid cancer. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76: 40-6.
16. MA C, XIE J, AND KUANG A. Is Empiric <sup>131</sup>I Therapy Justified for Patients with Positive Thyroglobulin and Negative <sup>131</sup>I Whole-Body Scanning Results? *J Nucl Med* 2005; 46: 1164-70.