

Stranski učinki ob zdravljenju rakavih bolezni z zaviralci tirozinskih kinaz

Side effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment

Mencinger Marina

Korespondenca: Marina Mencinger, dr.med
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: mmencinger@onko-i.si
Poslano / Received: 04.04.2018
Sprejeto / Accepted: 24.04.2018
doi:10.25670/oi2018-004on

IZVLEČEK

Zaviralci tirozin-kinaz so multitarčna zdravila, ki prek zaviranja različnih celičnih procesov učinkujejo pri več vrstah rakavih boleznih. Čeprav so stranski učinki ob zaviralcih tirozinskih kinaz v splošnem prenosljivi, pa so lahko tudi resni in povzročajo nemalo preglavic bolnikom, ki prejemajo zdravila dolgotrajno. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna ukinitvev, redkeje pa se odločimo za trajno prekinitvev zdravljenja. Značilni so kožna toksičnost, kardiovaskularni zapleti, težave gastrointestinalnega trakta - predvsem diareja, nepravilno delovanje ščitnice in utrujenost ob zdravljenju rakave bolezni.

V pričujočem prispevku so predstavljeni najpogostejši stranski učinki ob zdravljenju z zaviralci tirozinskih kinaz.

Ključne besede: zaviralci tirozinski kinaz, tarčna zdravila, stranski učinki, rak, toksičnost

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors are multientric drugs that inhibit different cellular processes and are effective in the treatment of many types of cancer. Although the side effects of tyrosine kinase inhibitors are generally tolerable, they may also be serious and cause numerous problems in patients receiving long-term medication. Dosage reductions or transient withdrawal are often required, but only rarely is the treatment permanently discontinued. Typical complications include skin toxicity, cardiovascular complications, problems in the gastrointestinal tract, in particular diarrhoea, thyroid malfunction, and treatment-specific fatigue.

The present article lays out the most common side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, targeted drugs, side effects, cancer, toxi

UVOD

Tirozin-kinaze so encimi, ki z dodajanjem fosfatnih skupin aktivirajo številne proteine, ki so vpleteni v kaskadne signalne celične poti. Zaviralci tirozin-kinaz (ZTK) so multitarčna zdravila, ki prek zaviranja različnih celičnih procesov učinkujejo pri več vrstah rakavih bolezni, med drugim pri kronični mieloični levkemiji, akutni limfocitni levkemiji, nedrobnoceličnem pljučnem raku, gastrointestinalnem stromalnem tumorju, raku dojke, raku ledvic, hepatocelularnem raku in raku pankreasa. Vsi ZTK se prejemajo peroralno. Njihovo ime je prepoznavno po končnici -tinib, kot npr. sunitinib, erlotinib, lapatinib ...

ZTK, ki so dostopna v Sloveniji za zdravljenje bolnikov z malignimi boleznimi, so zbrana v tabeli 1 (Tabela 1). Podane so indikacije za posamezno zdravilo, ne pa tudi omejitve glede linije zdravljenja, saj to presega namen tega članka.

Čeprav govorimo na splošno o ZTK, pa znotraj te večje skupine razlikujemo posamezne manjše podskupine, ki z delovanjem na določene receptorje povzročajo svojevrstno toksičnost.

ZTK, ki delujejo na EGFR (epidermal growth factor receptor), kamor sodita erlotinib in gefitinib, povzročajo predvsem kožno

toksičnost, diarejo ter vnetje ustne sluznice ali mukozitis.

Zaviralci VEGFR (vascular endothelial growth factor receptors), kamor sodijo pazopanib, sunitinib, cabozantinib, sorafenib in lenvatinib, pa povzročajo visok krvni pritisk, proteinurijo, sindrom roke - noge, tromboembolizme in disfunkcijo levega ventrikla.

Zaviralec receptorja HER2 (human epidermal growth factor receptor), kot je lapatinib, povzroča izpuščaj in diarejo ter levostransko srčno popuščanje.

Zaviralca ALK (anaplastic lymphoma kinase), kot sta alectinib in krizotinib, sta povezana z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, redkeje s pnevmonitisom.

Zaviralec kinaze BCR-ABL, kot je imatinib, pa je povezan s citopenijami, srčnim popuščanjem in hipotiroidizmom.

Pomembno se je zavedati, gre za multitarčna zdravila in je zato spekter neželenih učinkov širok, odvisen deloma od posameznega zdravila, deloma pa pogojen z lastnostmi prejemnika zdravljenja.

Čeprav so stranski učinki ob ZTK v splošnem prenosljivi, pa so lahko tudi resni in povzročajo nemalo preglavic bolnikom, ki

prejemajo zdravila dolgotrajno. Kakovost življenja bolnikov je posledično slabša. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna ukinitvev, redkeje pa se odločimo za trajno prekinitvev zdravljenja. Obvladovanje stranskih učinkov zdravljenja je nujno z vidika, da bolnikom omogočimo čim bolj optimalno zdravljenje brez prekinitvev ali zmanjšanj odmerkov. Stopnje težavnosti posameznega simptoma opredelimo upoštevaje skupna terminološka merila za stranske učinke (angl. – CTCAE). Toksičnost se ocenjuje kot blaga (1. stopnje), zmerna (2. stopnje), huda (3. stopnje) ali smrtno nevarna (4. stopnja), s posebnimi parametri glede na vpleteni organski sistem (1). Ukrepamo glede na stopnjo izraženosti neželenih učinkov. Stranski učinki stopnje 3 in 4 zahtevajo prekinitvev zdravljenja. Zdravilo običajno ponovno uvedemo, če stranski učinek izzveni oz. se stopnja težavnosti zniža na stopnjo 1.

Potrebno je izobraževanje tako za zdravnike kot paciente, da ti prepoznajo z zdravili povzročeno toksičnost v zgodnji fazi. Bolniki imajo na Onkološkem inštitutu na voljo več publikacij o zdravljenju, kot so ZTK, kjer si lahko preberejo o tem, kako ravnati ob pojavu posameznih stranskih učinkov. Smiselno je preveriti možne interakcije med zdravili, ki jih bolnik jemlje, saj lahko nekatera zdravila zaradi mehanizma presnove ojačajo ali zmanjšajo učinek ZTK.

STRANSKI UČINKI NA KOŽI

Kožna toksičnost je pogosta. Koža bolnikov se lahko rumenkasto obarva, ugotavljamo hipopigmentacijo in lažjo do zmerno alopecijo, koža je tudi bolj občutljiva na sončne žarke, zato se priporočajo sredstva za zaščito pred soncem. Koža na dlaneh in podplatih lahko postane pordela, suha, zadebeljena, pogosto se pojavijo mehurji ali razpoke na jagodicah prstov in podplatih stopal. V tem primeru govorimo o sindromu izpuščaja rok in nog. Podskupina TKZ (erlotinib in gefitinib), ki zavira neposredno Epidermal growth factor receptor (EGFR), povzroča tipično vnetno reakcijo ob lasnih mešičkih ti folliculitis. Poročali so o redkih primerih pioderme gangrenosum, eritema multiforme, Stevens-Johnsonovega sindroma in toksični epidermalni nekroli. V slednjih primerih, kot tudi sicer v primerih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4, ZTK trajno ukinito.

Preventivno predpišemo kreme, kot so hidroxiurea (5 do 10 %), in vazelinske kreme z vitaminom K1. Če gre za palmoplantarne dizestezijske stopnje II–IV, priporočajo tudi vlažilne kreme z lokalnim steroidom (npr. hidrokortizon 1 %).

STRANSKI UČINKI NA USTNI SLUZNICI

Mukozitis, povezan z ZTK, je le redko dovolj resen, da bi zahteval prekinitvev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka. Ob pregledu ustne votline ugotavljamo običajno le pordelo sluznico. Gre bolj za funkcionalno prizadetost sluznic kot anatomsko (3). Zdravljenje je simptomatsko, z vzdrževanjem dobre higiene ust in zobovja ter s prehranskimi spremembami. Občasno pa predpišemo raztopine s kortikosteroidi in analgetiki.

STRANSKI UČINKI NA KARDIOVASKULARNEM SISTEMU

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN SRČNO POPUŠČANJE

ZTK povzročajo hipertenzijo in srčno popuščanje (4). Pogostost pojavnosti visokega krvnega tlaka pri različnih ZTK je med 32 do 51 % bolnikov (5). Receptorji VEGF, ki so pomembni pri angiogenezi in jih ZTK zavirajo, imajo pomembno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka v telesu. Hipertenzijo obvladujemo z antihipertenzivi. Najprimernejša antihipertenzivna zdravila pri bolnikih, ki imajo

tveganje za srčno popuščanje, so zaviralci ACE in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Pri diuretikih se svetuje previdnost zaradi možnega neravnovesja elektrolitov ob pogosti driski in posledično podaljšanja QT-dobe. Bolnike z odporno hipertenzijo je treba napotiti h kardiologu oz. specialistu za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Pri bolnikih z odporno hipertenzijo je treba ZTK prehodno prekiniti do ponovnega normalnega krvnega tlaka, nato pa običajno uvedemo specifično zdravljenje z nižjim odmerkom (6).

Hipertenzija je lahko tudi zaželen učinek teh zdravil, ki ciljajo na receptor VEGF (vascular endothelial growth factor). Porast krvnega tlaka so povezali z učinkovitostjo npr. sunitiniba! (7). Zato težimo k temu, da odmerka ZTK ne spreminjamo oz. ne menjamo vrste zdravila.

Bolnike z več dejavniki za srčno-žilna obolenja je treba skrbno spremljati za znaki in simptomi srčnega popuščanja. Po potrebi ocenimo iztisno frakcijo levega prekata pred uvedbo zdravljenja oz. med njim. Ob kliničnem poslabšanju srčnega popuščanja se priporoča prekinitvev ZTK. Prav tako je priporočljivo prekiniti in/ali zmanjšati odmerek pri bolnikih brez kliničnih znakov srčnega popuščanja, vendar z iztisno frakcijo < 50 % in zmanjšanjem > 20 % pod izhodiščno vrednostjo (8).

PODALJŠANJE INTERVALA QT

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili izpostavljeni ZTK, so opazili podaljšanje intervala QT.

Podaljšanje intervala QT lahko privede do povečanega tveganja za ventrikularne aritmije, vključno s Torsade de pointes. V primeru podaljšanja nad 500 ms se priporoča ukinitvev zdravljenja.

ŽILNI ZAPLETI

Povečano je tveganje za razvoj vensko-arterijskih trombov. Ob ugotovitvi trombov ukrepamo kot sicer z uvedbo nizko molekularnega heparina. Zdravljenje z ZTK v primerih arterijskih tromboembolizmov trajno ukinito.

KRVAVITVE

ZTK povečajo tveganje za krvavitve. Tveganje je še večje, če bolniki prejemajo sočasno antikoagulate (npr. varfarin, acenokumarol), zato je bolnike treba opozoriti na povečano tveganje za krvavitve.

STRANSKI UČINKI NA GASTROINTESTINALNEM TRAKTU

ZTK povzročajo gastrointestinalno toksičnost. Bolniki pogosto navajajo slabost/bruhanje, bolečine v trebuhu in dispepsijo. Pri sunitinibu, pazopanibu in aksitinibu so poročali o pogostosti diareje stopnje 3 in več pri 5 do 13 % bolnikov (5). Blaga driska je pogosta in se pojavlja pri približno polovici bolnikov. Obvladujemo jo lahko z dajanjem antiperistaltikov, kot je loperamid, in oralno hidracijo. Znano je, da je lahko vzrok driske tudi eksokrina insuficienca trebušne slinavke ali malabsorpcija žolčnih kislin. Priporočljivo je, da aktivno pregledamo bolnike zaradi simptomov, kot sta nočna driska in steatoreja, kar lahko kaže na te mehanizme. Pri hudi driski, stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje z ZTK prehodno ukiniti, dokler se simptomi ne razrešijo ali se vrnejo v stopnjo težavnosti I. Po tem običajno nadaljujemo z zmanjšanim odmerkom zdravila. Podporna zdravila so antacidi, inhibitorji protonske črpalke, antiemetiki, prebiotiki, probiotiki in prehranski napitki, bogati z beljakovinami. Pomembno je vedeti, da inhibitorji protonske črpalke lahko znižajo učinkovitost ZTK.

Perforacija gastrointestinalnega trakta je sicer redek stranski učinek, a je lahko usoden. Nanj pomislimo ob znakih akutnega abdomna in povišani telesni temperaturi.

STRANSKI UČINKI NA KOSTNEM MOZGU

Večina ZTK povzroči mielosupresijo do neke mere (5). Zmanjšata se lahko absolutno število nevtrofilcev in število trombocitov. Lahko pa se pojavi tudi anemija. Zdravljenje je treba le redko prekiniti. Pri stopnji težavnosti 2 se zdravljenje lahko nadaljuje.

NEPRAVILNOSTI DELOVANJA ŠČITNICE

Pri skoraj vseh ZTK so poročali o nepravilnosti delovanja ščitnice, a so te motnje najpogostejše pri sunitinibu, kjer se pojavljajo pri 70 % bolnikov, pri čemer je pri 15 % potrebno zdravljenje (5). Pri vseh bolnikih, ki jim uvedemo ZTK, kontroliramo osnovne teste delovanja ščitnice in te sledimo ob nadaljnjih kontrolah predvsem, če zvišamo ali znižamo odmerke ZTK. Bolniki, ki razvijejo očiten hipotiroidizem (zvišani TSH skupaj z nizkim T4 in/ali simptomi hipotiroidizma ali oboje), potrebujejo zdravljenje z levothyroxinom.

STRANSKI UČINKI NA DELOVANJE LEDVIC

ZTK lahko poslabšajo delovanje ledvic. Blago znižanje očistka kreatinina je opisano pri polovici bolnikov, zdravljenih s sunitinibom in vemurafenibom. Znižanje očistka kreatinina hude stopnje (3 ali 4) pa je redko, opisano je pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom (9).

Zaviranje VEGF vpliva na integriteto glomerularne bazalne membrane in vodi do proteinurije. Pri zdravljenju z ZTK so poročali o proteinuriji vseh stopenj. Opisani so primeri trombotične mikroangiopatije in akutnega intersticijskega nefritisa z npr. sorafenibom in sunitinibom (10). Pri bolnikih na lenvatinibu so poročali o proteinuriji do pri tretjini bolnikov, od teh je bilo 10 % hudih primerov (9).

Priporočeno je kotrolirati urin izhodiščno in med zdravljenjem zaradi možnega poslabšanja proteinurije. Pri proteinuriji nad 2 g na 24 ur v zbranem urinu je priporočljivo prehodno ukiniti specifično zdravljenje in ga ponovno uvesti v zmanjšanem odmerku ob proteinuriji pod 2 gr/24 ur (lenvatinib smpc). Ob razvoju nefrotskega sindroma je treba ZTK trajno ukiniti.

STRANSKI UČINKI NA JETRIH

Hepatotoksičnost se pojavlja pogosteje pri določenih ZTK, npr. pazopanibu. V smpc zdravila pazopanib najdemo natančna navodila za prilagajanje odmerkov ob že predhodni okvari jeter. Ob že izhodiščno zvišani vrednosti bilirubina od 1,5- do 3-krat nad zgornjo mejo normale - ZMN (ne glede na koncentracijo ALT) uvedemo pazopanib v znižanem odmerku 200 mg dnevno. V kolikor je vrednost bilirubina več kot 3-krat nad ZMN, se zdravljenje s pazopanibom odsvetuje. Pred in po uvedbi zdravljenja svetujejo laboratorijske kontrole jetrnih encimov in bilirubina na približno 14 dni, prve tri mesece. Če ob kontrolah beležimo porast vrednosti transaminaz od 3- do 8-krat nad ZMN, nadaljujemo z enakim odmerkom ob tedenskih kontrolah jetrnih encimov. Ob porastu vrednosti transaminaz nad 8-krat ZMN zdravilo ukine, dokler se vrednosti jetrnih encimov ne znižajo na stopnjo težavnosti 1 (pod 3-krat nad ZMN). Zdravilo ponovno uvedemo v znižanem odmerku. V primeru porasta vrednosti transaminaz nad 3-kratnik ZMN sočasno s porastom vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN zdravilo trajno ukine.

PNEVMONITIS

Neinfekcijski vzrok pnevmonitisa je opisan predvsem pri ALK inhibitorjih, kot npr. krizotinibu. Opozorilni simptomi so kašelj in kratka sapa. Izključiti je treba infektivne vzroke vnetnih infiltratov, ki so vidni na rentgenogramu in CT-ju. Diagnostika je zapletena in največkrat vključuje meritev pljučnih funkcij, CT visoke resolucije in bronhoskopijo z bronhoalveolarno drenažo. Pnevmonitis zdravimo s kortikosteroidi v visokih odmerkih in z drugimi podpornimi zdravili, kot so bronhodilatatorji, ter kisikom. Ponovna uvedba specifičnega sistemskega zdravljenja se ne priporoča.

CELJENJE RAN

Ob zdravljenju z ZTK se rane celijo počasneje. ZTK namreč zavirajo angiogenezo in rastne vnetne dejavnike. Pri bolnikih se zato priporoča začasna prekinitve zdravljenja z ZTK pred večjimi kirurškimi posegi. V splošnem se priporoča ukinitve specifičnega zdravljenja 2 tedna pred operacijo in ponovno uvedbo 2 do 4 tedne po operativnem posegu. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja po večjem kirurškem posegu temelji povsem na klinični presoji pacientovega lečečega kirurga in onkologa.

UTRUJENOST ZARADI ZDRAVLJENJA

Utrujenost, opredeljena tudi kot astenija ali slabo počutje, je skupen spremljevalec zdravljenja z različnimi ZTK. Nanjo vplivajo tako fizični kot psihološki dejavniki. V povprečju se pojavlja pri 56 % (razpon 24 do 88 %) bolnikov, zdravljenih z ZTK. Preden opredelimo utrujenost za tesno povezano z rakom in specifičnim zdravljenjem je potrebna natančna anamneza glede sočasnih zdravil, bolečine, čustvene stiske, motenj spanja, izgube telesne teže in ostalih spremljajočih obolenj. Z osnovnimi laboratorijskimi testi je treba opredeliti tudi druge možne povzročitelje utrujenosti, kot so slabokrvnost in elektrolitsko neravnotežje (npr. nizka vrednost kalcija).

LITERATURA

1. National Cancer Institute. CTC v4.0 and Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2009. www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009.
2. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2016; 175(6): 1166–74.
3. Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, Pilotte AP, Wagner AJ, Treister NS. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR - directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral oncology*. 2015; 51(11): 1026–33.
4. Henning RJ, Harbison RD. Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy. *Future cardiology*. 2017; 13(4): 379–96.
5. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2017; 31(3): 349–61.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed

| Naziv TKI | Indiciran za bolnike s/z |
|-----------|--|
| imatinib | kronično mieloično levkemijo (KML), s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+), |
| | akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL), |
| | mielodisplastičnimi/ mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD) v povezavi s preureditvijo genov za receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR – platelet derived growth factor receptor), |
| | napredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) ali s kronično eozinofilno levkemijo (CEL) s premestitvijo FIP1L1-PDGFR α ali z obojim, |
| | neresektabilnimi in/ali metastatskimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pozitivnimi na Kit (CD 117), |
| | neresektabilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP), |
| gefitinib | napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK |
| erlotinib | napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK |
| sunitinib | razsutim rakom ledvic, |
| | GIST, kadar zdravljenje z imatinibom ni uspešno |
| | neizrekljivim ali metastatskim, dobro diferenciranim neuroendokrinim tumorjem trebušne slinavke |
| sorafenib | razsutim rakom ledvic, |
| | karcinomom jetrnih celic, |
| | lokalno napredovalim ali metastatskim, diferenciranim karcinomom ščitnice, odpornim na radioaktivni jod. |

under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016; 37(36): 2768–801.

7. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib.

| Naziv TKI | Indiciran za bolnike s/z |
|--------------|--|
| dasatinib | kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi. |
| lapatinib | napredovalim rakom dojke. |
| nilotinib | kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia |
| pazopanib | razsutim rakom ledvic. |
| afatinib | napredovalim pljučnim adenokarcinomom s pozitivno mutacijo EGFR TK |
| bosutinib | kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi. |
| vemurafenib | neresektabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 v kombinaciji s kobimetinibom ali samostojno. |
| krizotinib | ALK pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnem pljučnem rakom. |
| ruksolitinib | primarno mielofibrozo, mielofibrozo pri pravi policitemiji ali mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji. |
| regorafenib | metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno že zdravljeni z zdravili proti VEGF in, v primeru KRR z divjim tipom KRAS, z zdravili proti EGFR, |
| | neoperabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pri katerih je bolezen napredovala ali niso prenašali predhodnega zdravljenja z imatinibom in sunitinibom. |
| dabrafenib | neresektabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 v kombinaciji s trametinibom ali samostojno |

Tabela 1: ZTK, ki so dostopna v Sloveniji ter indikacije za zdravljenje

Journal of the National Cancer Institute. 2011; 103(9): 763–73.

8. Das M. Tyrosine kinase-inhibitors and heart failure risk. *The Lancet oncology*. 18(6): e302.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(7): 621–30.
10. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *Journal of thyroid research*. 2011; 2011: 985780.