

УДК: 616.441-006.6-007-21

АНАПЛАСТИЧНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ - АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СЬОГОДЕННЯ (ЗГІДНО РЕКОМЕНДАЦІЙ NCCN)

Галаї О.О.¹, Білинський Б.Т.², Дуда О.Р.¹, Сліпецький Р.Р.², Шмідт М.Р.¹

¹ Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (генеральний директор - Ковальчук І.В.)

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра онкології та радіології ФПДО (зав. - проф. Фецич Т.Г.)

Реферат

Мета. Розглянути сучасний стан проблеми лікування хворих з анапластичним раком щитоподібної залози.

Матеріал і методи. Проаналізовано 21 випадок анапластичного раку щитоподібної залози у хворих, що перебували у Львівській обласній клінічній лікарні ($n=9$) та Львівському онкологічному лікувально-діагностичному центрі ($n=12$) з 2004 по 2017 роки. Висвітлено підходи до лікування анапластичного раку ЩЗ на основі рекомендацій NCCN за 2018р.

Результати й обговорення. Ананапластичний рак щитоподібної залози частіше зустрічався у жінок - 15 (71,4%) ніж у мужчин - 6 (28,6%). Діагноз анапластичного раку щитоподібної залози встановлено на основі трепан-біопсії у 12 (57,1%) пацієнтів, а в 9 (42,9%) хворих верифікацію отримано після хірургічного лікування. Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу склав $70,9 \pm 7,5$ років. Тиреоїдектомія була проведена у 5 (23,8%) пацієнтів. Паліативна дистанційна променева терапія застосовувалася у 3 (14,3%) хворих, ще 4 пацієнтам (19,0%) проведено комбіноване лікування - тиреоїдектомія та післяопераційний курс дистанційної променевої терапії. В інших 9 (42,9%) проводилася симптоматична терапія, з яких у 2 випадках накладено трахеостому в зв'язку з стисненням пухлиною верхніх дихальних шляхів. Загалом не встановлено впливу характеру проведеного лікування на загальну тривалість життя пацієнтів ($p > 0,05$). В нашому дослідженні середня тривалість життя склала $4,2 \pm 3,9$ міс, а однорічна виживаність становила 9,5% ($n=2$).

Висновок. Результати лікування хворих з анапластичним раком щитоподібної залози залишаються незадовільними - медіана виживаності становить лише 3 місяці, ці дані співпадають з показниками світової літератури. Фактори, які провокують це захворювання не виявлені, а механізми, що призводять до трансформації диференційованого раку в анапластичний не визначені. Всі ці факти потребують подальшого вивчення та проведення відповідних клінічних досліджень.

Ключові слова: анапластичний рак щитоподібної залози, рекомендації NCCN

Abstract

ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA - CURRENT ISSUES OF TODAY

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.076>

(ACCORDING TO NCCN GUIDELINES)

**HALAY O.O.¹, BILYNSKY B.T.², DUDA O.R.¹,
SLIPETSKY R.R.², SCHMIDT M.R.¹**

¹ Regional Treatment and Diagnostical Cancer Center in Lviv

² The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To consider the current state of the problem of treatment patients with anaplastic thyroid carcinoma.

Material and Methods. Twenty-one cases of anaplastic thyroid carcinoma were analyzed in patients from the Lviv Regional Clinical Hospital ($n=9$) and Lviv Regional Treatment and Diagnostical Cancer Center ($n=12$) from 2004 to 2017. The approaches to treatment of anaplastic thyroid carcinoma on the basis of NCCN Guidelines over the year of 2018 are shown.

Results and Discussion. Anaplastic thyroid carcinoma was more common in women - 15 cases (71,4%) than in men - 6 cases (28,6%). A diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma was established as a result of core biopsy in 12 (57,1%) patients; in 9 (42,9%) cases the verification was obtained after surgery. The average age of patients at the time of diagnosis was $70,9 \pm 7,5$ years. Radical thyroidectomy was performed in 5 (23,8%) patients. Palliative radiation therapy was used in 3 (14,3%) patients; 4 patients had combined treatment - thyroidectomy and postoperative course of radiation therapy. Remaining 9 (42,9%) cases had symptomatic therapy; out of those, in 2 cases tracheostomy was performed due to a compression of the upper respiratory tract by the tumor. In general, there was no relationship between the type of performed treatment and the overall survival rate of the patients ($p > 0,05$). In our study, the average of survival time was $4,2 \pm 3,9$ months, and the one-year survival rate was 9,5% ($n = 2$).

Conclusions. The results of treatment for patients with anaplastic thyroid carcinoma are currently unsatisfactory - median overall survival is only 3 months, although these data are consistent with world literature. Factors provoking this disease are not detected, and the mechanisms leading to transformation of differentiated cancer to anaplastic are not defined. All these facts require further study and clinical research.

Key words: anaplastic thyroid carcinoma, NCCN Guidelines

Вступ

Анапластичний рак (АР) щитоподібної залози (ЩЗ) - це агресивна недиференційована пух-

лина при якій смертність від неї наближається до 100% [3]. Розвивається АР у більш старшому віці, ніж диференційовані форми раку, з середнім віком на момент встановлення діагнозу $70,9 \pm 7,5$ років. Пацієнти молодше 50 років складають менше 10%, а жінки - біля 60-70% [14]. Захворюваність на АР ЩЗ зменшується в зв'язку з кращим лікуванням диференційованого раку ЩЗ та з підвищеннем вмісту йоду у раціоні харчування [3, 30]. Як згадувалося раніше, анапластичний рак є найменш поширеним типом раку ЩЗ. У США рак ЩЗ діагностувався у 63229 пацієнтів/рік з 2008 по 2012 роки [13]. Із цих 63229 пацієнтів, всього у 514 (0,8%) діагностовано анапластичну карциному. Приблизно у 50% пацієнтів з анапластичним раком ЩЗ наявний первинний або супутній диференційований рак. Розвивається АР з більш диференційованих пухлин в результаті одного або декількох етапів диференціювання, зокрема при втраті білка p53, який пригнічує ріст пухлини. Дефіцит йоду асоційований з АР ЩЗ. Більше 80% пацієнтів з анапластичним раком в анамнезі мають зоб [18, 30]. Значна локальна інвазія та віддалені метастази зустрічаються при первинних проявах хвороби у 15-50% пацієнтів [8]. Найчастіше віддалені метастази локалізуються в легенях та плеврі ($\leq 90\%$ пацієнтів з віддаленими метастазами). Близько 5-15% пацієнтів мають метастази у кістки; 5% - метастази у головний мозок; і лише деякі з них метастази в шкіру, печінку, нирки, підшлункову залозу, серце і наднирники [8].

Матеріал і методи

Проаналізовано 21 випадок АР ЩЗ у хворих, що перебували у Львівській обласній клінічній лікарні (n=9) та Львівському онкологічному лікувально-діагностичному центрі (n=12) з 2004 до 2017 роки. Висвітлено підходи до лікування анапластичного раку ЩЗ на основі рекомендацій NCCN за 2018р.

Результати обговорення

Частіше АР ЩЗ зустрічався у жінок - 15 (71,4%) ніж у мужчин - 6 (28,6%). Діагноз АР

ЩЗ встановлено в результаті трепан-біопсії у 12 (57,1%) пацієнтів, а в 9 (42,9%) хворих верифікацію отримано після хірургічного лікування. Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу склав $70,9 \pm 7,5$ років. Час появи АР ЩЗ коливається в широких межах; часто він має змішану морфологічну структуру [8]. Найчастіше морфологічно це біфазна веретено- та великолітинна пухлина. Деколи важко відрізнити АР ЩЗ від іншої первинної злокісної пухлини ЩЗ (напр., медуллярного раку ЩЗ, лімфоми ЩЗ) або метастазу низькодиференційованого раку у ЩЗ [30]. Ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія шиї може точно оцінити поширеність пухлини і визначити інвазію у магістральні судини і структури верхніх дихальних шляхів [16]. Для більш точного встановлення стадії у пацієнта рекомендується ПЕТ/КТ. Всі випадки анапластичного раку відносять до IV стадії (A, B, або C). Категорія T4 включає: 1) T4a пухлини, інтратиреоїдні; і 2) T4b - екстратиреоїдні пухлини. Клінічно видимі анапластичні пухлини зазвичай неоперабельні.

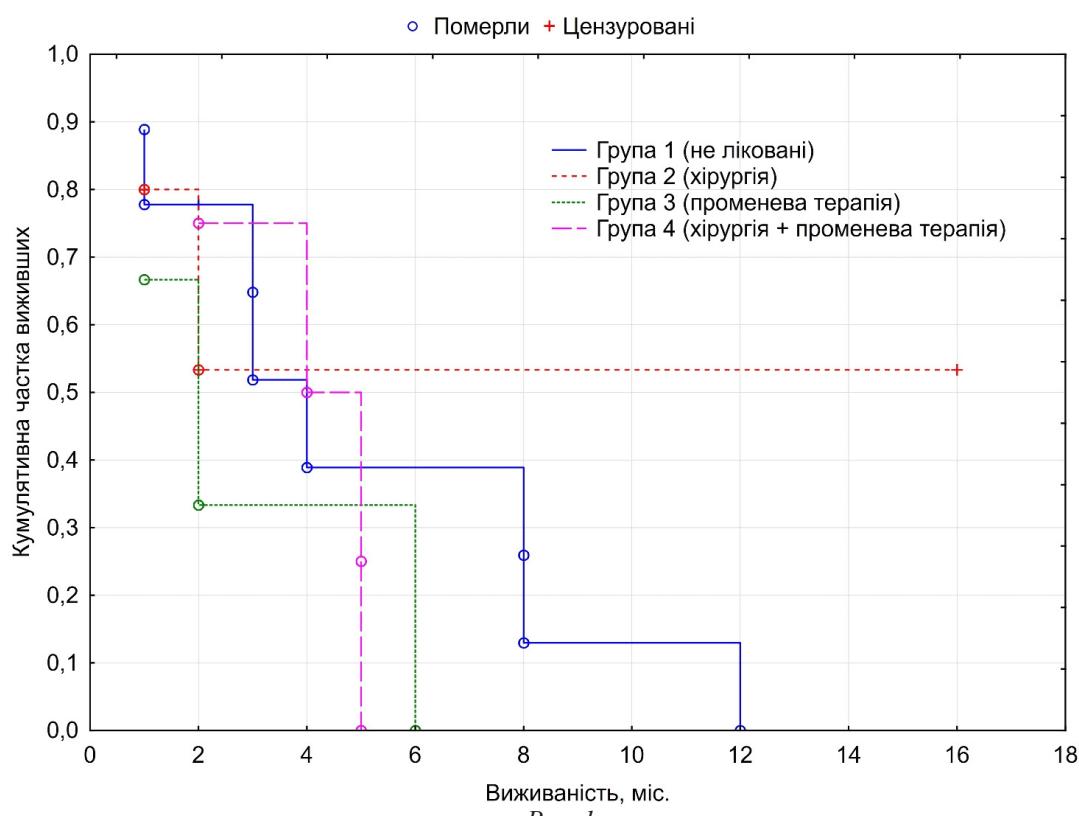
У хворих з діагнозом підтвердженої АР ЩЗ важливо швидко визначити можливість проведення локальної резекції [3]. Перед резекцією ЩЗ необхідно намагатися визначити поширеність пухлини - особливо в горонті, трахеї і шиї - яка має бути точно оцінена досвідченим хірургом, який, при необхідності, здатний виконати розширену лімфодисекцію на шиї. Проте, більшість пацієнтів з АР ЩЗ є неоперабельними або з віддаленими метастазами. Прохідність дихальних шляхів пацієнта повинна оцінюватися протягом лікування. Якщо пухлина є резектабельною належить виконати тиреоїдектомію з резекцією всіх уражених регіонарних структур (трахея, стравохід) і лімфаденектомію. Тотальна тиреоїдектомія з спробою повного видалення пухлини не покращує виживаності за винятком декількох пацієнтів, у яких пухлини є невеликими і обмежені виключно ЩЗ або ураженням структур, резекцію яких можна виконати [8, 37].

Тиреоїдектомія була проведена у 5

(23,8%) пацієнтів. Паліативна дистанційна променева терапія застосувалася у 3 (14,3%) хворих, ще 4 пацієнтам (19,0%) проведено комбіноване лікування - тиреоїдектомія та післяопераційний курс дистанційної променевої терапії. В інших 9 (42,9%) проводилася симптоматична терапія, з яких двом хворим накладено трахеостому в зв'язку з стисненням пухлиною верхніх дихальних шляхів. Загалом не встановлено впливу характеру проведеного лікування на загальну тривалість життя пацієнтів ($p>0,05$) (рис.1). Ефективної терапії АР ЩЗ не існує; захворювання практично завжди призводить до смерті [3]. Медіана виживаності з моменту встановлення діагнозу становить близько 5 місяців [14]. В нашому дослідженні середня тривалість життя склала $4,2\pm3,9$ міс., а однорічна виживаність становила 9,5% ($n=2$) (рис.2). За даними NCCN однорічна виживаність становить біля 20% [37]. У 50% випадків причиною смерті є обструкція верхніх дихальних шляхів і удушення (часто незважаючи на трахеостому), в інших пацієнтів

смерть зумовлена ускладненнями від місцевого прогресування або віддалених метастазів [30]. У пацієнтів з пухлиною локалізованою лише в області шиї середня виживаність становить 8 міс, у порівнянні з 3-ма місяцями у хворих, якщо ураження виходить за межі шиї. До інших факторів, які сприяють поганому прогнозу, відносяться похилий вік на момент встановлення діагнозу, віддалені метастази, лейкоцити $\geq 10000 \text{ mm}^3$, і диспnoe, як основний симптом [1, 36].

Анапластичний рак ЩЗ характеризується несприятливим прогнозом і погано піддається традиційній терапії. Роль паліативної та підтримуючої терапії має першочергове значення і повинна бути розпочата відразу після встановлення захворювання. З моменту встановлення діагнозу критично важливим є обговорення із сім'єю та всіма родичами всіх аспектів догляду за таким пацієнтом до кінця життя, з чітким їх розумінням як доглядати дихальні шляхи [8]. Трахеостомія часто передбачає ускладнення та є тимчасовим лікуванням для звільнення дихальних шляхів і па-



Rис. 1

Виживаність пацієнтів з анапластичним раком ($n=21$) залежно від характеру проведеного терапії

цієнти не завжди вибирають таке лікування [19].

Дистанційна променева терапія може на короткий період збільшити виживаність у деяких пацієнтів; покращити локальний контроль і бути використана для паліативного лікування (запобігання удушенню) [1, 5, 6, 10, 21, 34]. Хірургічне видалення або дистанційне опромінення можна розглядати для ізольованих кісткових метастазів. При солітарному ураженні головного мозку рекомендована нейрохірургічна резекція і/або променева терапія. При встановленні метастазів у головний мозок смертність від захворювання дуже висока, медіана виживаності складає 1,3 місяці. Ентеральне харчування може бути корисним для деяких пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням. Якщо розглядається ентеральне харчування реальні розмова повинна відбуватися з пацієнтом про його бажання. В нашому дослідженні вимушеним було застосування ентерального харчування та встановлення назо-гастрального зонда в 4 (19,0%) випадках.

Лікування за допомогою одного хіміотерапевтичного препарату не дуже ефектив-

не, хоча деякі пацієнти можуть відповісти на терапію або мати короткотривалу стабілізацію захворювання [21, 30]. Гіофракційна дистанційна променева терапія у поєднанні з радіосенсиблізуючою дозою доксорубіцину може збільшити локальну відповідь приблизно у 80% з подальшою медіаною виживаності 1 рік. Віддалені метастази потім стають провідною причиною смерті. Аналогічне покращення локального контролю хвороби було виявлене при комбінації гіофракційної променевої терапії та хіміотерапії на основі доксорубіцину, з наступною циторедукційною операцією [9, 20, 21]. Водночас, додавання високих доз інших хіміотерапевтичних препаратів не було пов'язано з покращенням контролю за віддаленими метастазами або збільшенням виживаності. В оновлених рекомендаціях 2015р., схеми хіміотерапії при АР ЩЗ були переглянуті відповідно до рекомендацій АТА (Американської тиреоїдної асоціації) [30]. Доцетаксел/доксорубіцин були додані до схем, які можуть бути використані з або без променевої терапії [32]. Монот-

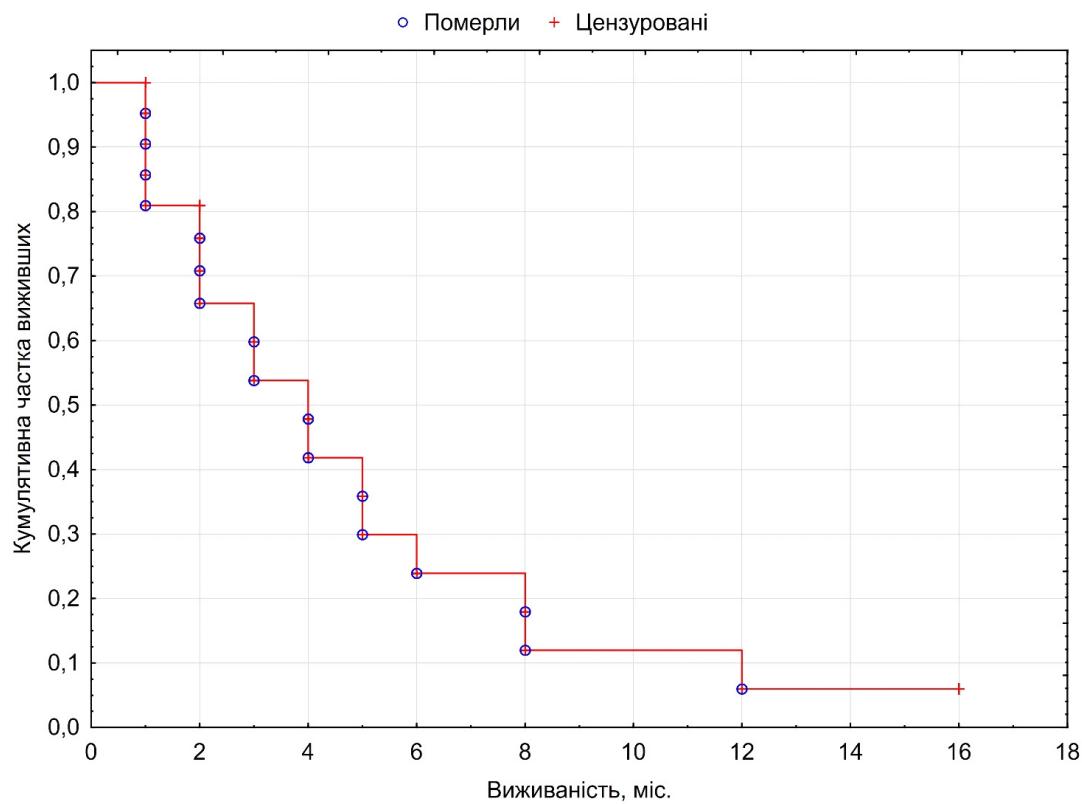


Рис. 2

Загальна виживаність пацієнтів з анапластичним раком ($n=21$) у Львівській області з 2004 по 2017 роки

терапія цисплатином була видалена, тому що вона не рекомендується пацієнтам з розповсюдженним/метастатичним АР ЩЗ або у хворих з порушенням функції нирок. Монотерапія з доксорубіцином є єдиною схемою, яка затверджена FDA (Управління контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)) при АР ЩЗ. Монотерапія паклітакселом може принести користь деяким пацієнтам з вперше діагностованим АР ЩЗ [8].

Із огляду на несприятливий результат з нинішньою стандартною терапією, всі пацієнти, незалежно від об'єму операції, повинні бути розглянуті при клінічних дослідженнях. Клінічні дослідження включають фосбretабулін (і його похідний препарат, комбретастатін A4 фосфат [CA4P], і кролібулін [ЕРС 2407] - препарати, які порушують процес утворення судини), ефатутазон (пероральний PPAR гамма агоніст), і нову мультитаргетну терапію, включаючи бевацизумаб з доксорубіцином, сорафеніб, сунітініб, і матанініб, і пазопаніб [2, 4, 12, 28, 32]. Поза клінічними дослідженнями, таргетна терапія в даний час не рекомендується у Рекомендаціях NCCN для пацієнтів з АР ЩЗ, хоча рекомендується для деяких пацієнтів з папілярним, гюртлеклітинним або медулярним раком. У дослідженні в яке було включено 80 пацієнтів (FACT) повідомляється, що додавання фосбretабуліну до схеми з карбоплатином/паклітакселом привело до незначного збільшення медіані виживаності (5,2 проти 4,0 місяців) [32, 33]. Комплексна терапія рекомендується пацієнтам з локально резектабельними пухлинами [11, 22, 29, 30, 31, 32]. Ретроспективні дослідження показали що пацієнти з АР ЩЗ які отримували лікування що включало хірургічне втручання, опромінення та системну терапію мали кращу виживаність ніж хворі з менш агресивними підходами [24, 26]. Хоча оптимальні результати були отримані при гіперфракційній променевій терапії в поєднанні з хіміотерапією, в рекомендаціях NCCN вказано на значну токсичність, пов'язану з таким лікуванням, і звичайно відсутність тривалої ремісії. Попередні дані припускають, що ін-

гібітори ALK можуть бути ефективним у підгрупі пацієнтів з папілярним раком ЩЗ, які мають злиття генів ALK; водночас, рідко повідомляється про ці злиття генів ALK у пацієнтів з АР ЩЗ [7, 15, 23, 25]. Також були зареєстровані BRAF мутації у пацієнтів з АР ЩЗ [16, 17, 27]. FDA схвалило до застосування дабрафеніб/траметініб при АР ЩЗ у хворих BRAF V600E мутацією [35, 38]. Поза тим, FDA рекомендує ларотректініб при метастазах солідних пухлин в яких є нейтрофічна рецепторна тирозинкіназа NTRK ("злиття" генів без відомої набутої резистентності мутації) [39].

Висновки

Результати лікування хворих з анапластичним раком щитоподібної залози залишаються недовірливими - медіана виживаності становить лише 3 місяці, хоча ці дані співпадають з показниками світової літератури. Фактори, які провокують це захворювання не виявлені, а механізми, що призводять до трансформації диференційованого раку в анапластичний не визначені. Всі ці факти потребують подальшого вивчення та проведення відповідних клінічних досліджень.

Література

1. Akaiishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21:1183-1189.
2. Antonelli A, Fallahi P, Ulisse S, et al. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12:87-93.
3. Are C, Shah AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13:453-464.
4. Bible KC, Suman VJ, Meneffe ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3179-3184.
5. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:254-262.
6. Burnison CM, Lim S. Multimodal approach to anaplastic thyroid cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:378-384, 390-378.
7. Chou A, Fraser S, Toon CW, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:652-659.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN

- Guidelines): Thyroid Carcinoma, Version 3.2018-140 p.
9. Derbel O, Limem S, Segura-Ferlay C, et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *BMC Cancer* 2011;11:469.
 10. Dumke AK, Pelz T, Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:90.
 11. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid* 2011;21:25-30.
 12. Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:975-980.
 13. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
 14. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-1335.
 15. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:4233-4238.
 16. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4:44-51.
 17. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 2318-2329.
 18. Maatouk J, Barklow TA, Zakaria W, Al-Abbadia MA. Anaplastic thyroid carcinoma arising in long-standing multinodular goiter following radioactive iodine therapy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2009;53:581-583.
 19. Mani N, McNamara K, Lowe N, et al. Management of the compromised airway and role of tracheotomy in anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016;38:85-88.
 20. Mohebati A, Dilorenzo M, Palmer F, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1665-1670.
 21. Nachalon Y, Stern-Shavit S, Bachar G, et al. Aggressive Palliation and Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:1128-1132.
 22. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011; 2011: 542358.
 23. Park G, Kim TH, Lee HO, et al. Standard immunohistochemistry efficiently screens for anaplastic lymphoma kinase rearrangements in differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:55-63.
 24. Park JW, Choi SH, Yoon HI, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2018;36:103-113.
 25. Perot G, Soubeyran I, Ribeiro A, et al. Identification of a recurrent STRN/ALK fusion in thyroid carcinomas. *PLoS One* 2014;9:e87170.
 26. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017;27:672-681.
 27. Rosove MH, Peddi PF, Glaspy JA. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:684-685.
 28. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23:600-604.
 29. Siironen P, Hagstrom J, Maenpaa HO, et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010;79:400-408.
 30. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139.
 31. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2566-2572.
 32. Sosa JA, Balkissoon J, Lu SP, et al. Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer. *Surgery* 2012;152:1078-1087.
 33. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/ carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24:232-240.
 34. Stavas MJ, Shinohara ET, Attia A, et al. Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2014;2014:764281.
 35. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAFV600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13.
 36. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36:1247-1254.
 37. Untch BR, Olson JA, Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:661-679.
 38. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation. 2018.
 39. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018.