



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2011-B-025 Vandetanib

Stand: September 2011

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vandetanib medulläres Schilddrüsenkarzinom

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	nicht angezeigt
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Es liegen keine Beschlüsse vor.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung / Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel: Vandetanib Caprelsa®	Geplantes Anwendungsgebiet (Beratungsanforderung): <ul style="list-style-type: none">• Caprelsa ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom• Bei Patienten mit indolenter Erkrankung sollte aufgrund der Risiken, die mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung der Behandlung mit Caprelsa erfolgen.
	Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen

Indikation für die Recherche: **advanced or metastatic medullary thyroid cancer**

Berücksichtigte Wirkstoffe/ Verfahren: **keine Einschränkung**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und RCTs zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005 bis 2011 eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 60 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 6 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden eingeschlossen.

Ergänzend wurden 3 Dokumente anderer Organisationen mit Hinweisen zu möglichen Komparatoren von Vandetanib identifiziert und eingeschlossen (NICE 2008; NHSC 2007; EMA / Committee for Orphan Medicinal Products 2010).

Als Hintergrundinformation wurden zusätzlich 8 narrative Übersichtsarbeiten angefügt.

Cochrane Reviews	
Tan Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 ; (3): CD007958.pub2.	Keine Studien eingeschlossen.
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre The use of <u>vandetanib</u> in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer Feb 2011	<ul style="list-style-type: none">• Aktuell sind keine Arzneimittel zur spezifischen Behandlung des MTC zugelassen. Ferner, sind keine speziell zugelassenen chemotherapeutischen Wirkstoffe für MTC (oder jede andere Form des Schilddrüsenkrebses) verfügbar.• First-line Behandlung für hereditäre oder sporadische MTC ist die totale Thyroidektomie kombiniert mit Lymphknotendisektion, wenn nötig.• Effektive Therapie für Fernmetastasen, die nicht alleine durch einen chirurgischen Eingriff behandelt werden können liegt nicht vor.• Wenn Metastasen mehrere Organe betreffen, ist die Behandlung auf Linderung der Symptome fokussiert.• Beim metastasierten MTC kann die chirurgische Behandlung mit Radiotherapie kombiniert werden, jedoch konnte hierfür kein Überlebensvorteil gezeigt werden (nur Verbesserung der Symptome).• Chemotherapie (z.B. Doxorubicin oder Cisplatin) werden in manchen Fällen als Second-line Therapie gegeben vor oder nach einer Radiotherapie. Komplett-Response ist selten und partielle Response wird nur in unter 25 % der Fälle berichtet.• Behandlung mit dem radioaktiven Iod ist Standardbehandlung bei anderen Typen des Schilddrüsenkarzinoms, ist jedoch keine Option für das medulläre Karzinom.
NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre The use of <u>sorafenib</u> for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer Feb 2011	
Leitlinien	
Kloos / American Thyroid Association Guidelines Task Force	<ul style="list-style-type: none">• Aktive Behandlung ist meist indiziert bei Patienten mit Läsionen in kritischen Lokalisationen, wie Hirnmetastasen, drohende oder aktive Kompression des ZNS, Gefährdung der Atemwege, symptomatische Läsionen,

Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612

Hormonsekretion, drohende oder bestehende Frakturen der Körpergewicht tragenden Knochen (GoR: A)

Hirnmetastasen

- Patienten mit isolierten oder limitierten Hirnmetastasen sollten für die chirurgische Resektion erwogen werden. Externe Radiotherapie (inkl. stereotaktische Radiochirurgie) kann indiziert sein bei inoperablen Hirnmetastasen. (GoR: C)

Knochenmetastasen

- Patienten mit Rückenmarkskompression benötigen dringend eine Glucocorticoid-Therapie, chirurgische Evaluation und anschließend eine Konsultation zur Radiotherapie. (GoR: C)
- Operative Eingriffe sind indiziert bei Metastasen in Körpergewicht tragenden Knochen mit bestehenden oder drohenden Frakturen. (GoR: C)
- Externe Radiotherapie sollte erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen und klinisch relevante inoperable Läsionen, insb. wenn diese eine Progression aufweisen oder bei Progression die angrenzenden Strukturen bedrohen (GoR: C)
- Externe Radiotherapie ist postoperativ indiziert für nicht komplett resezierte Knochenmetastasen (GoR: C)
- Minimal invasive perkutane Methoden (alleine oder in Kombination) sollten erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen, insb. solcher die refraktär für die externe Radiotherapie waren oder inoperabel sind. (GoR: C)
- Behandlung für kleine asymptomatische Knochenmetastasen ohne unmittelbare Bedrohung kann folgen. (GoR: C)
- Empfehlung weder für noch gegen Bisphosphonate bei MTC mit Knochenmetastasen. (GoR: I)

Mediastinale und Lungenmetastasen

- Progressive Läsionen in der Lunge oder im Mediastinum sollten erwogen werden für klinische Studien oder fokale Therapie. (GoR: C)

Lebermetastasen

- Progressive große oder mit Symptomen (wie Diarrhö oder Schmerz) assoziierte Lebermetastasen sollten für eine aktive Behandlung erwogen werden. Die Behandlungsmethode hängt oft davon ab, ob es sich um begrenzte, multiple oder gestreute Läsionen handelt. (GoR: B)

Palliative Chirurgie

- Palliative Therapie (inkl. Operationen), sollte erwogen werden für symptomatische Läsionen, die Schmerz mechanische Kompression oder Hormonsekretion verursachen. (GoR: C)

Chemotherapie und klinische Studien

- Der Einsatz üblicher chemotherapeutischer Wirkstoffe sollte nicht als First-line-Therapie erwogen werden bei Patienten mit einem persistierenden oder rezidivierenden MTC aufgrund von niedrigen Response-Raten und der Einführung neuer Wirkstoffe in klinischen Studien sowie anderer Therapieoptionen. (GoR: D)
- Behandlung mit radioaktiv markierten Molekülen können erwogen werden für selektierte Patienten, idealerweise in Setting guter klinischer Studien. (GoR: C)
- Da keine etablierten effektiven systemischen Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC vorliegen, sollten die Patienten in hochwertige klinische Studien eingeschrieben werden (GoR: C)

Symptome, Untersuchungen und Behandlung von hormonell aktiven Metastasen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie zur Reduktion der Häufigkeit und der Menge der Diarrhö bei MTC sollte initiiert werden. Initiale Therapie sollte Antimotilität-Wirkstoffe enthalten. Alternative Therapien können Behandlungen mit Somatostatin-Analoga und lokalen Therapien wie Operationen oder Chemoembolisation in selektiven Fällen enthalten. (GoR: D)
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Thyroid carcinoma. Version 3.2011.</p>	<p>Alle Empfehlungen der Stufe 2a</p> <p><i>Rezidive oder persistierende Zustände</i></p> <p><i>Lokoregional</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgische Resektion ± postoperative Radiotherapie <u>oder</u> • Erwägung der Radiotherapie oder Vandetanib bei unresezierbarer symptomatischer oder progressiver Erkrankung <p><i>Symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der palliativen Resektion, Ablation oder andere regionale Behandlung <u>oder</u> • Vandetanib <p><i>Gestreute symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie (präferiert) <u>oder</u> • Radiotherapie für fokale Symptome <u>oder</u> • Vandetanib <u>oder</u> • Erwägung der Behandlung mit Kinase-Inhibitoren (experimentell), wenn Teilnahme an Studien nicht möglich <u>oder</u> • Dacarbazin oder Dacarbazin-basierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung von Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen • Best Supportive Care <p><i>Asymptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoring <u>oder</u> • Erwägung der Resektion (wenn möglich), Ablation oder Vandetanib bei progressiven Zuständen
<p>Pacini / ESMO (European Society for Medical Oncology) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010</p>	<p>Therapie des metastasierten Karzinoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittenen Erkrankungen zeigen die Monochemotherapie und die Kombinationschemotherapie keine signifikanten klinischen Vorteile (unter 20 % Response-Rate) • Radiotherapie wird oft beim Vorliegen der lokalen Tumorerkrankung angewandt. Bei Lebermetastasen kann eine Chemoembolisation zur Reduktion der Tumormasse wirksam sein.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>NICE Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. Draft scope (Pre-referral) November 2008</p>	<p>Genannte Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (wie Doxorubicin, Cisplatin) • Radiotherapie • Radionuklidtherapie mit radiomarkierten Somatostatin-Analoga (z.B. ¹¹¹In-octreotide or ⁹⁰Y-DOTA-lanreotide) und/oder ¹³¹I-MIBG Therapie
<p>NHSC Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer 2007</p>	<p>Behandlung des Schilddrüsenkrebses umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendissektion • Chemotherapie (unbefriedigende Ergebnisse). • Radionuklidtherapie (palliativ).
<p>EMA / Committee for Orphan Medicinal Products Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. 2010</p>	<p>Es sind keine Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkrebses zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf „orphan drug designation“ zugelassen. Die Behandlung besteht aus vollständiger chirurgischer Entfernung der Schilddrüse. Wenn Patienten nicht mehr zur Operation geeignet sind, stehen keine alternativen Behandlungsansätze zur Verfügung.</p>

Ergänzende Hinweise aus narrativen Übersichtsarbeiten	
<p>Chen The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas 2010; 39 (6): 775-83</p> <p>weitgehend vergleichbar zu Sippel Current Management of Medullary Thyroid Cancer The Oncologist 2008; 13: 539-547</p>	<p>Fortgeschrittene Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Chemotherapie zeigt eine limitierte Wirksamkeit. • Mit einer Radiotherapie kann eine lokale Erkrankung palliativ behandelt werden, wenn eine Operation nicht möglich ist. Radiotherapie ist wirksam zur Behandlung der Schmerzen bei Knochenmetastasen. Die Rolle der Radiotherapie im Halsbereich ist fraglich, da eine externe Bestrahlung mit Nebenwirkungen verbunden ist und zukünftige operative Eingriffe erschwert. Da die Vorteile der Radiotherapie unklar sind, sollte der Einsatz auf inoperable Fälle beschränkt werden. • Behandlung mit dem radioaktiven Iod spielt beim medullären Karzinom keine Rolle. <p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer metastasierten Erkrankung könnten von einer Behandlung mit Somatostatin profitieren. Diese Patienten könnten auch von einer zytoreduktiven Operation bei inoperablen Tumoren profitieren.
<p>Dralle / Deutsche Krebsgesellschaft Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Maligne Schilddrüsentumoren. 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Regeleingriff ist die chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendissektion. • Wirksamkeit einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach operativer Therapie ist nicht erwiesen. • Bei symptomatischen Fernmetastasen ist perkutane Strahlentherapie indiziert.
<p>HAS ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu Lymphatique ou hématopoïétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie mit Jod-131 ist in diesem Rahmen nicht angezeigt • Bestrahlung von Hals und Mediastinum kann bei aktiver Erkrankung indiziert sein. Sie muss im Rahmen eines RCP (interdisziplinäre Tumorkonferenz) diskutiert werden.

Cancer de la thyroïde 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Radioimmuntherapie sind in der klinischen Erforschung.
Milan Current management of medullary thyroid cancer. Minerva Chir 2010 ; 65 (1): 27-37	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit systemischen Symptomen/Beschwerden durch den metastasierten Tumor könnten durch die palliative operative Reduktion des Tumors (debulking) profitieren, wenn eine solche Resektionen machbar ist. • Die Behandlung der nicht operablen und metastasierten Tumore ist problematisch. Standardisierte zytotoxische systemische Chemotherapien sind unbefriedigend mit Response-Raten von unter 20 %.
Moley Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. World J Surg 2007 ; 31 (5): 946-56.	<p>Systemische Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde keine wirksame Behandlung für Fernmetastasen des sporadischen medullären Karzinoms festgestellt. Mehrere übliche chemotherapeutische Kombinationen erringen keinen signifikanten Erfolg. • Keine der untersuchten Kombinationen kann empfohlen werden (LoE B).
Quayle Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. Curr Treat Options Oncol 2005 ; 6 (4): 347-54.	<ul style="list-style-type: none"> • Es liegen keine wirksame Behandlungsalternativen vor. Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht das radioaktive Iod anreichert, liegen keine unterstützenden Daten zur entsprechenden Therapie vor. • Der Einsatz der externen Bestrahlung wird mit heterogenen Ergebnissen berichtet. Der Nutzen ist nicht belegt. In den meisten Fällen ist der Einsatz abzulehnen aufgrund von Risiken in bestimmten Regionen. • Die Erfahrungen mit chemotherapeutischen Behandlungen sind begrenzt. Wenige kleinere Studien zeigen einen minimalen oder unklaren Erfolg. MTC scheint refraktär gegenüber konventionellen zytotoxischen Behandlungen zu sein. • Therapeutische Optionen sind beschränkt auf: Re-Operation, systemische Behandlung im Rahmen einer Studie oder Monitoring.
Wu Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. Curr Opin Oncol. 2011 ;23(1): 2-7.	<ul style="list-style-type: none"> • Ablation mit dem radioaktiven Iod ist nicht indiziert. • Der Vorteil der Radiotherapie bleibt kontrovers, da lediglich retrospektive Studien mit kleinen Kohorten vorliegen (bezieht sich hier auf die postoperative Anwendung).

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 05.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Thyroid Neoplasms explode all trees	323
#2	MeSH descriptor Carcinoma, Medullary explode all trees	13
#3	(#1 AND #2)	11
#4	medullary OR advanced	23192
#5	(#1 AND #4)	26
#6	(#3 OR #5)	26

Suchschritt 1:

Cochrane Reviews [4] | Technology Assessments [7] |

4 Cochrane Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

Suchschritt 6:

Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2] | Clinical Trials [17] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [3]

2 Other Reviews, 6 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 08.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search " thyroid neoplasms "[MeSH Terms]	33776
#2	Search " carcinoma, medullary "[MeSH Terms]	2562
#3	Search #1 AND #2	2134
#4	Search medullary OR advanced OR metastatic	848944
#5	Search #1 AND #4	9744
#6	Search #3 OR #5	9744
#7	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline	8
#8	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	5
#9	Search #3 OR #5 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	58
#10	Search #3 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	19
#11	Search #3 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	2
#12	Search #6 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	7
#13	Search #3 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	1
#14	Search #5 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	9
#15	Search #8 OR #10 OR #11 OR #13	24
#16	Search guideline* OR recommendation* OR consensus	379398
#17	Search (" practice guidelines as topic "[MeSH Terms]) OR " guideline "[Publication Type]	82476
#18	Search #16 OR #17	379398
#19	Search #3 AND #18	93
#20	Search #3 AND #18 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	57

#15: 22Treffer in Datenbank aufgenommen

#20: 12 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip mit den Suchbegriffen „thyroid cancer, Schilddrüsenkrebs“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **60** Quellen.

Literaturliste:

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39 (6): 775-83.

Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: **Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.):** Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. München: Zuckschwerdt, 2008.

European Medicines Association (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. EMA/COMP/20891/2006 Rev 1: 15. November 2010.

Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la thyroïde. Saint-Denis de la Plaine: HAS, 2010.

Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA, Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565-612.

Milan SA, Sosa JA, Roman SA. Current management of medullary thyroid cancer. *Minerva Chir* 2010; 65 (1): 27-37.

Moley JF, Fialkowski EA. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 (5): 946-56.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid carcinoma. Version 3.2011. Fort Washington: NCCN, 2011.

National Horizon Scanning Centre. Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic: medullary thyroid cancer. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. London: NICE, 2008.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v214-v219.

Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6 (4): 347-54.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of sorafenib for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13 (5): 539-47.

Tan A, Xia N, Gao F, Mo Z, Cao Y. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (3): CD007958.pub2.

Wu LS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (1): 22-7.