

# Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses

## Avis d'experts sur les complications thyroïdiennes des nouvelles thérapies anti-cancéreuses : inhibiteurs de tyrosine kinase\*

Delphine Druil<sup>1</sup>, Frédéric Illouz<sup>2</sup>, Christine Do Cao<sup>3</sup>, Philippe Caron<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinique Endocrinologique, CHU de Nantes, Institut du Thorax

<sup>2</sup> Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Centre de Référence des Maladies Thyroïdiennes Rares, CHU d'Angers

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie, CHRU de Lille, Hôpital Huriez<sup>4</sup> Service de Médecine Interne B – Endocrinologie

<sup>4</sup> TSA 30030, Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Nutrition, CHU de Toulouse, hôpital Larrey

**Mots clés :** inhibiteurs de tyrosine kinase, thyroïde, dysthyroïdies, survie, cancer

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie: Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jul 11. pii: S0003-4266(18)31181-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.07.003. [Epub ahead of print]

### Résumé

Les atteintes thyroïdiennes sont les endocrinopathies les plus observées au cours d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Une dysthyroïdie survient dans 10 à 80 % des cas (en fonction des critères diagnostiques utilisés). Chez les patients euthyroïdiens et avec une thyroïde en place avant traitement par ITK, une dysthyroïdie survient dans 30 à 40 % des cas, avec une présentation fruste dans la moitié des cas. Il s'agit surtout d'hypothyroïdie, précédée dans 20 à 40 % d'une thyrotoxicose transitoire qui peut passer inaperçue. Le mécanisme physiopathologique serait une thyroïdite lésionnelle « vasculaire » induite par l'effet anti-angiogénique des ITK. Chez les patients traités par lévothyroxine avant traitement par ITK, leurs besoins sont majorés chez 20-60 % d'entre eux. L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne ne doit pas faire interrompre le traitement par ITK. Le traitement sera symptomatique en cas de thyrotoxicose, et une supplémentation par lévothyroxine sera débutée en cas d'hypothyroïdie symptomatique ou de TSH > 10 mUI/L.

Au cours d'un traitement par ITK, la surveillance de la TSH doit être mensuelle (ou en fin de période off = J1 d'un nouveau cycle si le traitement est discontinu) les 6 premiers mois puis tous les 2 à 3 mois ou en présence de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie. Si le patient est déjà traité pour hypothyroïdie, la TSH devra être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

A l'arrêt du traitement par ITK, une rémission de l'hypothyroïdie est possible mais imprévisible, il peut être envisagé un arrêt progressif de la lévothyroxine sous surveillance.

La collaboration entre médecins oncologues et endocrinologues permettra d'améliorer le dépistage et la prise en charge de ces dysfonctions thyroïdiennes afin de mieux accompagner le patient dans son traitement.

### Épidémiologie et physiopathologie

Les effets secondaires thyroïdiens sont fréquents avec l'utilisation de molécules à action inhibitrice des tyrosines kinases (ITK). On décrit 2 types d'effets secondaires thyroïdiens au cours des traitements par ITK : d'une part la survenue de dysthyroïdies chez des patients ayant une

thyroïde en place et d'autre part une majoration des besoins thyroxiniques chez des patients poursuivant un traitement substitutif par la lévothyroxine.

### Risque de dysthyroïdie

L'analyse des données de la littérature donne des incidences variables de dysthyroïdies allant de 10 à 80 % en fonction des

critères diagnostiques utilisés, de l'inclusion ou non des formes frustes et de la disponibilité ou non d'un bilan thyroïdien pré-thérapeutique [1-8]. Cependant, dans la plupart des études récentes, l'incidence de survenue d'une dysthyroïdie au cours d'un traitement par ITK, chez des patients présentant une euthyroïdie avec thyroïde en place avant traitement, est de l'ordre

**Tableau.** ITK et risque de dysthyroïdie (2013, JCEM, MB Lodish)

| Risque de dysthyroïdie | ITK  |
|------------------------|--|
| Elevé                  | Sunitinib, Sorafenib, Imatinib   |
| Modéré                 | Axitinib, Cabozantinib, Dasatinib, l'Erlotinib, Nilotinib, Pazopanib, Vandetanib |
| Non décrit             | Bosutinib, Crizotinib, Gefitinib, Lapatinib, Ruxolitinib, Vemurafenib            |

de 30 à 40% dont la moitié de formes frustes (TSH entre 5 et 10 mUI/L) [9, 10]. Il s'agit principalement d'hypothyroïdies survenant le plus souvent d'emblée mais précédées dans 20 à 40% des cas d'une phase de thyrotoxicose transitoire qui peut passer inaperçue [11].

Comme le montre le tableau ci-dessus, il existerait un effet classe : les effets secondaires thyroïdiens seraient particulièrement fréquents avec les molécules inhibant non seulement VEGFR-2 et -3 mais aussi VEGFR-1 ainsi que celles inhibant le PDGFR (comme le sunitinib) [8, 12] (cf Tableau). En revanche, dans toutes les études, l'atteinte thyroïdienne n'est pas influencée par la nature de la pathologie néoplasique sous-jacente. L'impact de la durée d'utilisation de l'ITK sur le risque de survenue d'une dysthyroïdie est discuté, car retrouvé dans certaines études comme pour le sunitinib [13].

Le mécanisme physiopathologique correspondrait à une thyroïdite lésionnelle « vasculaire » induite par l'effet anti-angiogénique des ITK. Les molécules avec action anti VEGFR-1 et PDGFR induiraient notamment une dévascularisation thyroïdienne, suivie d'une thyroïdite lésionnelle, puis d'une hypotrophie thyroïdienne [12, 14]. Cette thyroïdite n'aurait pas de composante auto-immunitaire.

Le rôle d'une diminution de la production de facteurs vaso-actifs a aussi été évoqué pour expliquer la survenue d'hypothyroïdies très précoces, s'accompagnant d'une atrophie thyroïdienne et pouvant être réversibles [15].

### Majoration des besoins thyroxiniques

Une majoration des besoins en lévothyroxine est rapportée au cours des traitements par ITK, chez 20-60% des patients poursuivant un traitement substitutif par lévothyroxine suite à une thyroïdectomie ou pour une autre cause [16-22]. Cette majoration des besoins est pour une part liée aux effets secondaires digestifs des ITK responsables d'une diminution de l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne [23]. L'augmentation des besoins peut aussi relever d'un effet propre des ITK sur le transport et le métabolisme des hormones thyroïdiennes [24]. Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- Inhibition dose-dépendante de l'action de MCT8 sur le transport de la T4 au niveau cérébral qui pourrait expliquer à la fois l'augmentation des besoins thyroxiniques et la réversibilité possible de l'hypothyroïdie à l'arrêt du traitement par ITK [25].
- Augmentation de l'activité de la désiodase de type 3 entraînant une diminution de l'ordre de 20% des ratios T3/T4 et T3/rT3 [24, 26].
- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire avec diminution de l'activité biologique de la TSH et diminution de la sécrétion de TRH par le noyau paraventriculaire hypothalamique sous l'effet d'une baisse de la production de monoxyde d'azote [7].
- Diminution de la clairance de la TSH par réduction de l'endocytose des glycoprotéines au niveau hépatique (dépendante des tyrosines kinases) [27].
- Enfin, l'interaction des ITK avec le récepteur à l'acide rétinoïque pourrait empêcher l'hétérodimérisation entre les récepteurs à l'acide rétinoïque et le récepteur à la T3 [28].

### Diagnostic clinique et biologique

Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques : asthénie, constipation, dépression, troubles mnésiques, frilosité... pour l'hypothyroïdie ; palpitations et amaigrissement pour la thyrotoxicose. Ils peuvent être attribués à tort à la pathologie

maligne sous-jacente, au traitement anti-tumoral ou aux traitements de support (morphiniques, anxiolytiques...). Ainsi, le diagnostic clinique de dysthyroïdie au cours des traitements par ITK est difficile et repose avant tout sur le dosage de la TSH à confronter, dans l'idéal, à une valeur de référence avant initiation de l'ITK.

Une augmentation de TSH signera une hypothyroïdie alors qu'une TSH basse ou indétectable suggérera une thyrotoxicose. La cause des anomalies de dosage de TSH avant d'être attribuée au traitement par ITK devra être confrontée aux facteurs confondants qui peuvent également entraîner des anomalies de concentration de TSH : état général et nutritionnel du patient, administration de produits de contraste iodés lors des examens de surveillance, traitements co-prescrits pour la pathologie néoplasique ou une autre pathologie (exemple : amiodarone).

**RI** : le diagnostic d'une dysthyroïdie au cours d'un traitement par ITK repose sur le dosage plasmatique de la TSH, puisque les manifestations cliniques sont peu spécifiques.

En phase de thyrotoxicose liée aux ITK, le résultat des explorations complémentaires est le plus souvent en faveur d'une thyroïdite : aspect échogène et hétérogène à l'échographie, vascularisation thyroïdienne diminuée au doppler, absence d'anticorps antithyroïdiens et scintigraphie blanche (pour ce dernier examen, d'interprétation souvent non univoque chez des sujets ayant reçu des produits de contraste iodés pour le suivi oncologique). En cas d'hypothyroïdie, il peut s'agir de la phase d'hypothyroïdie par thyroïdite aux ITK (associée à la présence d'anticorps anti-thyroïdiens ou non, la phase de thyrotoxicose pouvant être passée inaperçue), ou d'une hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune s'aggravant ou apparue avec les ITK. Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase et l'aspect échographique peut aider au bilan étiologique.

**R2** : le diagnostic étiologique le plus fréquent de dysthyroïdie au cours des ITK est celui de thyroïdite « vasculaire ».

- **R2a** : en cas de thyrotoxicose, s'il existe un doute diagnostique entre une thyroïdite liée à l'ITK à la phase de thyrotoxicose et un autre diagnostic d'hyperthyroïdie, un bilan étiologique est suggéré : anticorps anti-récepteur de la TSH et/ou échographie thyroïdienne couplée au doppler et/ou scintigraphie thyroïdienne, en fonction de l'orientation clinique (palpation cervicale antérieure) et de la disponibilité des examens.
- **R2b** : en cas d'hypothyroïdie, s'il existe un doute diagnostique entre thyroïdite liée à l'ITK à la phase d'hypothyroïdie et un autre diagnostic d'hypothyroïdie, le dosage des anticorps anti-TPO (plus ou moins associé à l'échographie thyroïdienne) peut être réalisé.

### Sévérité de la dysthyroïdie

Le système de gradation des effets secondaires CTCAE utilisé dans les essais thérapeutiques d'oncologie n'est pas adapté à la prise en charge des effets secondaires thyroïdiens. La sévérité de la dysthyroïdie doit être jugée selon le couple TSH/T4L. Si la TSH est anormale mais la T4L normale, il s'agit d'une dysthyroïdie fruste ou infra-clinique. Si TSH et T4L sont anormales, il s'agit d'une dysthyroïdie franche.

**R3** : la sévérité de la thyrotoxicose est appréciée par l'augmentation de la T4L. La sévérité de l'hypothyroïdie est appréciée par l'augmentation de la TSH (puis de la T4L en cas de TSH > 10 mUI/L). La prise en charge thérapeutique des dysfonctions thyroïdiennes au cours des ITK doit être concertée entre l'endocrinologue et le médecin prescripteur de l'ITK.

### Traitement

La phase de thyrotoxicose est en général brève et de résolution spontanée. Son traitement n'est nécessaire que dans les formes symptomatiques. Il est envisagé en concertation avec l'oncologue et repose sur les bêtabloquants non cardio-sélectifs de préférence. Les antithyroïdiens de synthèse n'ont pas de place dans ce contexte de thyroïdite. L'indication de la corticothérapie se discute éventuellement dans de rares formes sévères, prolongées et mal tolérées.

**R4** : nous recommandons un traitement de la thyrotoxicose en présence d'une symptomatologie clinique : les  $\beta$ -bloquants (non cardio-sélectifs) sont le traitement de choix en absence de contre-indication. L'utilisation d'anti-thyroïdiens de synthèse n'est pas recommandée en dehors du diagnostic de maladie de Basedow.

En cas d'hypothyroïdie avérée ou clinique (TSH > 10 mUI/L et/ou T4L abaissée), il faut proposer un traitement substitutif par lévothyroxine à débiter à la dose de 1 à 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , en l'absence de cardiopathie ischémique ou rythmique qui justifierait d'une augmentation plus progressive des doses. Plusieurs études ont rapporté l'absence d'effet délétère de la substitution hormonale sur le pronostic du cancer qui serait même amélioré en cas d'hypothyroïdie avérée justifiant un traitement substitutif [29]. Cependant, ces constatations ne sont pas exemptes de biais potentiels liés notamment à la durée d'exposition au traitement majoré chez les patients répondeurs, potentiellement plus exposés aux effets thyroïdiens du traitement.

Si l'hypothyroïdie est fruste (TSH entre 5 et 10 mUI/L et T4L normale), un 2<sup>e</sup> prélèvement sera réalisé, 2 à 4 semaines après le 1<sup>er</sup>, l'hypothyroïdie pouvant être transitoire [30, 31]. En cas de confirmation de l'hypothyroïdie biologique, un traitement par lévothyroxine pourra être proposé si le patient est symptomatique et/ou si le titre des anticorps anti-TPO est élevé.

**R5** : le traitement de l'hypothyroïdie induite par les ITK repose sur la lévothyroxine. Ce traitement est justifié chez un patient symptomatique :

- en cas d'une concentration de TSH > 10 mUI/L,
- en cas d'une concentration de TSH entre 5 et 10 mUI/L, vérifiée à 2 reprises, en présence de symptômes cliniques, d'anticorps anti-TPO ou de signes échographiques caractéristiques de thyroïdite autoimmune de Hashimoto.

Une posologie de lévothyroxine (1 à 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) peut être proposée mais elle devra être adaptée aux objectifs thérapeutiques. Les modalités d'augmentation de la posologie et les objectifs thérapeutiques ne diffèrent pas de ceux des patients sans ITK et doivent être adaptés à l'âge, aux co-morbidités (dont cardiopathie ischémique et rythmique) et à l'espérance de vie du patient.

En dehors de rares crises thyrotoxiques [32], le pronostic vital des patients n'est pas engagé par la survenue d'une dysfonction thyroïdienne au cours d'un traitement par ITK, et celui-ci, s'il est efficace, doit être poursuivi. En effet une diminution de la posologie de l'ITK ou de la durée du traitement par ITK pourrait compromettre son efficacité d'autant que la survenue d'une hypothyroïdie pourrait être prédictive de meilleure réponse au traitement ITK [33]. Ainsi, dans une étude rétrospective récente chez 568 patients traités au long cours par ITK, la survie médiane des patients euthyroïdiens était de 685 jours [CI 523–851] comparés à 1005 jours [CI 634–1528] en cas d'hypothyroïdie fruste et à 1643 jours [CI 1215–1991] en cas d'hypothyroïdie avérée. La différence restait significative pour les hypothyroïdies avérées (HR=0,56,  $p < 0,0001$ ) après ajustement pour l'âge, le sexe, le type de cancer et son stade [34]. De ce fait, en cas de survenue d'une hypothyroïdie au cours d'un traitement par ITK, il ne faut pas réduire la posologie de l'ITK ni l'interrompre, mais adapter le traitement

par l'évothyroxine. Dans les thyrotoxicoses sévères, le traitement pourra être suspendu de manière transitoire, si nécessaire, mais ne devra pas être interrompu

**R6** : en cas de thyrotoxicose sévère, le traitement par ITK peut être interrompu transitoirement après discussion avec l'oncologue référent, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiqué.

## Surveillance

### Avant le traitement par ITK

Avant traitement, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de dysthyroïdie préexistante par un dosage de TSH. En effet, il n'est pas rare que la fonction thyroïdienne soit altérée du fait de traitements antérieurs, d'une saturation iodée ou d'une auto-immunité préexistante. Le dosage de TSH est également nécessaire avant traitement chez les patients hypothyroïdiens substitués compte tenu des risques de déséquilibre sous traitement.

Aucun facteur prédictif de survenue d'une dysthyroïdie n'a été à ce jour clairement identifié. L'auto-immunité thyroïdienne est rare et la valeur prédictive de la présence d'anticorps antithyroïdiens n'est pas démontrée [2, 4]. L'existence d'une pathologie thyroïdienne préalable ne constitue pas une contre-indication à l'instauration d'un traitement par ITK.

**R7** : avant le début d'un traitement par ITK, nous recommandons de réaliser un dosage de la TSH pour le dépistage systématique d'une dysfonction thyroïdienne qui fera l'objet d'une prise en charge thérapeutique spécifique. Nous ne recommandons pas un dépistage pré-thérapeutique systématique de l'auto-immunité anti-thyroïdienne, par le dosage des anticorps anti-TPO ou des anticorps anti-récepteur de la TSH.

**R8** : l'existence d'une pathologie thyroïdienne ou d'une dysfonction thyroïdienne préexistante traitée ne contre-indique pas un traitement par ITK. L'existence d'une dysfonction thyroïdienne secondaire à un premier traitement par ITK ne contre-indique pas l'utilisation d'un autre ITK.

### Pendant le traitement par ITK

Le délai de survenue d'une dysthyroïdie est très variable suivant les études, parfois tardif au-delà d'un an mais il est maximal au cours des 6 premiers mois de traitement. La surveillance d'une hypothyroïdie survenue au cours d'un traitement par ITK est comparable à celle des hypothyroïdies non iatrogènes. Chez les patients hypothyroïdiens traités, une surveillance de la TSH sous traitement est nécessaire afin de réaliser les adaptations posologiques, si besoin. Les molécules les plus pourvoyeuses de déséquilibre thérapeutique sont citées dans le tableau. Les besoins en l'évothyroxine peuvent être majorés de façon importante (jusqu'à 50 %) et l'équilibre thérapeutique peut être difficile à obtenir, surtout lorsque les ITK sont administrés de façon séquentielle.

**R9** : au cours du traitement par ITK, la recherche d'une dysthyroïdie repose sur le dosage de la TSH, qui devra être effectué à un rythme mensuel (ou en fin de période off = J1 d'un nouveau cycle en cas de traitement discontinu) les 6 premiers mois du traitement puis tous les 2 à 3 mois ou si signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie. Chez un patient déjà traité pour une hypothyroïdie, la prise d'ITK peut être à l'origine d'une majoration des besoins en l'évothyroxine, justifiant également une surveillance régulière de la TSH. Dans ce cas, la surveillance de la TSH devra être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

### Après l'arrêt du traitement par ITK

Une restauration de l'euthyroïdie ou la récupération d'une fonction thyroïdienne normale est possible à l'arrêt du traitement par ITK dans une proportion de cas mal précisée [35, 36]. La diminution du volume thyroïdien échographique au cours des ITK pourrait être un facteur prédictif d'hypothyroïdie permanente.

**R10** : la récupération d'une fonction thyroïdienne normale en cas d'hypothyroïdie liée à l'ITK est possible mais imprévisible. Il est conseillé de poursuivre la supplémentation par l'évothyroxine pendant toute la durée du traitement par ITK. A l'arrêt de l'ITK, il peut être envisagé un arrêt progressif de la l'évothyroxine sous surveillance.

*Remerciements : le texte a été relu et commenté par le Pr Goïchot, le Pr Leenhardt, le Pr Sadoul et le Pr Leboulleux, que les auteurs tiennent particulièrement à remercier pour leurs critiques et suggestions.*

**D. Drui, F. Illouz, C. Do Cao, P. Caron**  
delphine.drui@chu-nantes.fr

## RÉFÉRENCES

- Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145:660-64.
- Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3531-34.
- Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:81-83.
- Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008; 99:448-54
- Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008; 19:265-68
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-39
- Ohba K, Takayama T, Matsunaga H, et al. Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib. *Thyroid* 2013; 23:443-48

8. Daimon M, Kato T, Kaino W, et al. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:742-47.
9. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, et al. Risk Factors for New Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Nonthyroidal Cancer Patients. *Thyroid* 2018; 28:437-44.
10. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:1063-73.
11. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 2010; 28:515-19.
12. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid*. 2013; 23:151-9.
13. Funakoshi T, Shimada YJ. Risk of hypothyroidism in patients with cancer treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2013; 52:691-702.
14. Kitajima K, Takahashi S, Maeda T, et al. Thyroid size change by CT monitoring after sorafenib or sunitinib treatment in patients with renal cell carcinoma: comparison with thyroid function. *Eur J Radiol* 2012; 81:2060-65.
15. Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 2010; 20:323-26.
16. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:433-38.
17. Dora JM, Leie MA, Netto B, et al. Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:771-72.
18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621-30.
19. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319-28.
20. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22:877-87.
21. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-46.
22. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134-41.
23. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(3):349-361.
24. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3758-62.
25. Braun D, Kim TD, le Coutre P, et al. Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E100-5.
26. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3087-94.
27. Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:163-67.
28. Shu M, Zai X, Zhang B, et al. Hypothyroidism Side Effect in Patients Treated with Sunitinib or Sorafenib: Clinical and Structural Analyses. *PLoS One* 2016; 11: e0147048
29. Kust D, Prpić M, Murgić J, et al. Hypothyroidism as a predictive clinical marker of better treatment response to sunitinib therapy. *Anticancer Res* 2014; 34:3177-84.
30. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(3):331-6.
31. Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(3):R91-9
32. Haraldsdottir S, Li Q, Villalona-Calero MA, et al. Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol* 2013; 31:e262-4.
33. Beukhof CM, van Doorn L, Visser TJ, et al. Sorafenib-Induced Changes in Thyroid Hormone Levels in Patients Treated for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2922-29.
34. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, et al. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. *Thyroid* 2018; 28:445-53.
35. Brown RL. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol* 2011; 6:217-26.
36. Caron Ph, Gravis G, Oudard S, Pignot G. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bull Cancer* 2011 ; 98:S47-59.