

LIPCZYŃSKA, Wiktoria, JASIURA, Adam, KASPRZAK, Hubert, JUSTYŃSKA, Agata, KRAFZIK, Hanna, WARCHOL, Konrad, STĘPIEŃ, Przemysław and NIEDOBYLSKI, Sylwiusz. Innovations in the systemic treatment of medullary thyroid cancer with kinase inhibitors. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;50(1):50-61. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.004> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/47562> <https://zenodo.org/records/10442362>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 03.11.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Health Sciences (Field of medical and health sciences); Medical sciences (Field of medical and health sciences); Cultural and religious studies (Field of humanities); Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Socio-economic geography and spatial management (Field of social sciences); Pedagogy (Field of social sciences); Earth and Environmental Sciences (Field of exact and natural sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 03.11.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki medyczne (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o kulturze i religii (Dziedzina nauk humanistycznych); Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Geografia społeczno-ekonomiczna i gospodarka przestrzenna (Dziedzina nauk społecznych); Pedagogika (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o Ziemi i środowisku (Dziedzina nauk ścisłych i przyrodniczych).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 18.12.2023. Revised: 26.12.2023. Accepted: 27.12.2023. Published: 30.12.2023.

Innovations in the systemic treatment of medullary thyroid cancer with kinase inhibitors

Nowości w leczeniu systemowym raka rdzeniastego tarczycy przy użyciu inhibitorów kinaz

Wiktoria Lipczyńska¹

<https://orcid.org/0009-0001-9579-6173>; wlipczynska@su.krakow.pl

Adam Jasiura²

<https://orcid.org/0000-0002-4648-0981>; adam.jasiura@student.umw.edu.pl

Hubert Kasprzak³

<https://orcid.org/0009-0009-0082-4636/>; hubert.kasprzak@hirszfild.pl

Agata Justyńska⁴

<https://orcid.org/0009-0000-6544-8760>; agata.justynska@student.pum.edu.pl

Hanna Krafzik⁵

<https://orcid.org/0009-0008-4882-7599>; hanna.krafzik@student.umb.edu.pl

Konrad Warchol⁶

<https://orcid.org/0000-0001-9467-680X>; konrad.wrh@gmail.com

Przemysław Stępień⁷

<https://orcid.org/0009-0006-4979-5731>; 278322@student.pwr.edu.pl

Sylwiusz Niedobylski⁸

<https://orcid.org/0000-0001-7266-623X>; sniedobylski@gmail.com

1 – University Hospital in Kraków, Poland

2 – Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Wrocław, Poland

3 – Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences

4 – Faculty Of Medicine & Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

5 – Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Medical University of Bialystok, Poland

6 – 1st Military Clinical Hospital with Polyclinic IPHC in Lublin, Poland

7 – Faculty of Electronics, Wrocław University of Science and Technology, Poland

8 – 4th Clinical University Hospital in Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Medullary thyroid carcinoma is a primary thyroid neoplasm originating from thyroid C cells. It can be familial or sporadic. The familial form is associated with multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome types 2A and 2B and is caused by a mutation in the RET gene, which encodes a tyrosine kinase receptor. Treatment of medullary thyroid cancer is mainly based on surgical resection of the thyroid gland, usually a total thyroidectomy. It can be followed-up by a chemotherapy, which has limited efficacy. Hence, there is a growing interest in new molecular therapies, such as tyrosine kinase inhibitors, which include vandetanib, cabozantinib, selpercatinib, pralsetinib, sorafenib and lenvatinib.

Objective: The review and presentation of the current state of knowledge on the systemic treatment of medullary thyroid cancer with kinase inhibitors.

Material and methods: Literature review based on available sources from PubMed database and Google Scholar.

Conclusions: Though systemic treatment options for medullary thyroid cancer continue to improve, patients with advanced neoplasms still have limited therapeutic options. Hence, further development of targeted treatment with kinase inhibitors, particularly those selective for the RET receptor is crucial. Molecular studies of mutations and signaling pathways involved in the oncopathogenesis of medullary thyroid cancer could contribute to the discovery of new therapeutic mechanisms, and drugs that target them, could potentially further improve disease progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Keywords: Medullary thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia type 2, RET

Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy (MTC – *Medullary Thyroid Cancer*) jest rzadkim pierwotnym nowotworem tarczycy stanowiącym 1-2% wszystkich nowotworów tarczycy na świecie [1] i będącym trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym tarczycy [2]. Nowotwór ten zalicza się do nowotworów neuroendokrynych (NET) [3], a jego szczyt zachorowalności przypada na czwartą i piątą dekadę życia [2]. Rak rdzeniasty tarczycy wywodzi się z komórek C (okołopęcherzykowych) tarczycy, które zajmują 1% masy całego gruczołu i są odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny, w przeciwieństwie do komórek pęcherzykowych, które produkują tyroksynę (T4) oraz trójiodotyroninę (T3) [4], [5].

Przyczyna raka rdzeniastego tarczycy może być uwarunkowana genetycznie (25% przypadków) lub może występować w postaci sporadycznej (75% przypadków) [4]. Postać rodzinna jest związana z zespołem mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego (MEN) typu 2A i 2B oraz powiązaniem rodzinnym rakiem rdzeniastym tarczycy (FMTC) związanym z mutacją germinálną w genie RET (*rearrangement during transfection*). Gen RET kodując transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej odgrywa kluczową rolę w patoogenezie zarówno we wrodzonej, jak i sporadycznej postaci raka rdzeniastego tarczycy [6], [7]. Mutacje germinálne w genie RET wykrywa się w prawie 100% wrodzonej postaci raka rdzeniastego tarczycy, natomiast w postaci sporadycznej obserwuje się mutacje somatyczne genu RET w 43-65% przypadków oraz w genie RAS w 20-25% przypadków [8].

Leczenie raka rdzeniastego tarczycy opiera się na kompleksowym podejściu dobieranym indywidualnie do pacjenta przez wielodyscyplinarny zespół terapeutyczny. Główną metodą leczenia jest chirurgiczna resekcja tarczycy, obejmująca zwykle całkowitą tyreoidektomię wraz z limfadenektomią w przypadku lokoregionalnego zaawansowania choroby z ewentualną następczą ablacją radiojodem [4], [9]. Zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy, szczególnie jeśli występują przerzuty odległe, wymaga leczenia systemowego. Klastyczne cytostatyki stosowane w terapii mają jednak ograniczoną skuteczność, stąd coraz większe zainteresowanie pokłada się w terapiach molekularnych. W ostatnich latach do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy dopuszczonych zostało kilka leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, które działając na specyficzne szlaki

sygnałowe są w stanie skutecznie i z akceptowalnymi skutkami ubocznymi leczyć pacjentów [7], [9].

Niniejsza praca ma na celu przegląd i zaprezentowanie obecnego stanu wiedzy na temat systemowego leczenia raka rdzeniastego tarczycy inhibitorami kinaz, ze szczególnym uwzględnieniem leków dopuszczonych do użytku i aktualnie stosowanych w schematach terapeutycznych.

Genetyka RET

Około 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy jest spowodowana mutacją w protoonkogenie RET (*REarranged during Transfection*). Mutacja ta powoduje zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN 2 – *multiple endocrine neoplasia type 2*) i jest dziedziczona autosomalnie dominująco [10]. Wyróżnia się dwa podtypy MEN 2A i 2B, gdzie w każdym występuje rak rdzeniasty tarczycy. MEN 2A można dodatkowo podzielić na 4 podtypy: klasyczny z rakiem rdzeniastym tarczycy, pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz guzem chromochłonnym; MEN 2A związany z liszajem amyloidowym; MEN 2A związany z chorobą Hirschsprunga; oraz MEN 2A związany z rodzinnym rakiem rdzeniastym tarczycy. Natomiast MEN 2B związany jest z występowaniem guza chromochłonnego, ganglioneuromatozą przewodu pokarmowego, nieprawidłowościami mięśniowo-szkieletowymi oraz zmianami okulistycznymi [10].

Gen RET znajduje się na chromosomie 10 (10q11.2) i koduje transbłonową kinazę tyrozynową. Składa się ona z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand zbudowanej z domeny bogatej w cystynę oraz domeny podobną do kadheryny; domeny śródbłonowej oraz z domen wewnątrzkomórkowych, złożonych z dwóch podtypów kinazy tyrozynowej TK1 oraz TK2 [11].

Do tej pory opisano około 100 mutacji genu RET co przekłada się na podtyp zespołu MEN, który występuje u chorego. Zdecydowana większość mutacji znajduje się w eksonach kodujących domenę bogatą w cystynę, powodując dimeryzację, fosforylację i aktywację drogi wewnątrzkomórkowej [12]. Aktywacja receptora powoduje pobudzenie komórki do wzrostu, proliferacji, różnicowania oraz przetrwania [11], [12]. Mutacje domeny bogatej w cystynę, której kodony znajdują się na eksonie 10 (kodony: 609, 610, 611, 618, 620) i 11 (kodon 634) powodują dimeryzację receptora niezwiązaną z obecnością liganda i jego nadaktywację. Jest

to charakterystyczne dla zespołu MEN 2A. W przypadku zespołu MEN 2B mutacja obejmuje wewnątrzkomórkową domenę kinazy tyrozynowej znajdującą się na eksonie 16 (kodon 918), co powoduje aktywację fosforylacji drogi wewnątrzkomórkowej [13].

Inhibitory kinaz w leczeniu MTC

Obecnie jedyną metodą trwałego wyleczenia raka rdzeniastego tarczycy jest wycięcie gruczołu. Szanse pełnego wyleczenia są jednak niskie. Jeśli po leczeniu operacyjnym nadal obecne będą przerzuty w węzłach chłonnych, u nawet 90% pacjentów dojdzie do biochemicznego lub radiologicznego nawrotu choroby [14]. Oprócz leczenia operacyjnego możliwe jest również zastosowanie radioterapii czy chemioterapii klasycznymi cytostatykami, jednak ich skuteczność i korzyść dla pacjentów jest ograniczona. Pacjenci z lokoregionalnym zaawansowaniem nowotworu, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego mogą wymagać leczenia systemowego, stąd narastająca potrzeba poszukiwania nowych leków celowanych molekularnie, takich jak inhibitory kinaz [15], [16]. Pacjenci, którym proponowane jest leczenie molekularne muszą spełniać jednak szereg kryteriów. W większości przypadków terapia z użyciem inhibitorów kinaz jest zarezerwowana dla osób z szybkim zaostrozaniem się choroby w ciągu ostatniego roku, zespołem lizy guza o znacznym nasileniu objawów lub zagrażającym życiu zaburzeniu funkcji narządów [17]. Obecnie w zakresie inhibitorów kinaz National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zaleca stosowanie vandetanibu, kabozantinibu, selpercatinibu i pralsetinibu [9], natomiast Food and Drug Administration (FDA) dopuściła ponadto do obiegu sorafenib i lenvatinib [18].

Vandetanib jest wielokinazowym inhibitorem działającym na receptory RET, czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) 2, VEGF3 i naskórkowego czynnika wzrostu (EGF). Lek ten został dopuszczony do stosowania w 2011 roku przez FDA u pacjentów z nieresekcyjnymi guzami o miejscowym zaawansowaniu lub chorobą przerzutową. W badaniu ZETA porównano efekty działania vandetanibu w dawce dziennej 300 mg podawanego doustnie do placebo na próbie 331 pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem rdzeniastym tarczycy, z których 231 otrzymało vandetanib. Pacjenci, którzy przyjmowali vandetanib uzyskali dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (30,5 miesiąca u leczonych vandetanibem w porównaniu do 19,3 miesiący w próbie placebo) (współczynnik ryzyka (HR) 0,46; 95% przedział ufności (CI) 0,31 – 0,69; $p < 0,001$). U 44% pacjentów udało się uzyskać częściową odpowiedź na leczenie (PR), w porównaniu do 13% pacjentów,

którzy przyjmowali placebo [19]. W badaniu dopuszczono jednak przejście z grupy otrzymującej placebo do tej otrzymującej vandetanib w przypadku progresji choroby, co mogło się przyczynić do wyższej wartości czasu przeżycia wolnego od choroby (PFS) [20]. Głównymi efektami niepożądanymi zaobserwowanymi podczas stosowania leku, które występowały częściej w porównaniu do grupy placebo, były biegunka (56% vs 26%), osutka skórna (45% vs 11%) nudności (33% vs 16%), nadciśnienie (32% vs 5%) i ból głowy (26% vs 9%) [19].

Następnym wielokinazowym inhibitorem dopuszczonym do obrotu przez FDA był kabozantinib. Mechanizmem jego działania są receptory c-MET, RET i VEGF2. Dzięki jednoczasowemu hamowaniu receptorów VEGF i c-MET, kabozantinib może w mniejszym stopniu być podatny na oporność związaną z receptorem c-MET, którą obserwowano u pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych nakierowanych na receptor VEGF. Kabozantinib został dopuszczony do leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy w 2012 roku na podstawie badania EXAM. W badaniu tym oceniano efekty działania kabozantinibu w doustnej dawce 140 mg na dzień w porównaniu do placebo. Badanie przeprowadzono na 330 pacjentach, z których 219 otrzymało kabozantinib. W badanej próbie 48,2% pacjentów było nosicielami mutacji RET (74%, n = 118, mutacja RET M918T). Pacjenci, którzy przyjmowali kabozantinib uzyskali dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (11,2 miesiąca u leczonych vandetanibem w porównaniu do 4 miesięcy w próbie placebo) (współczynnik ryzyka (HR) 0,28; 95% przedział ufności (CI) 0,19 – 0,40; p < 0,001). U 28% pacjentów udało się uzyskać częściową odpowiedź na leczenie (PR) niezależnie od obecności mutacji RET, w porównaniu do 0% pacjentów, którzy przyjmowali placebo. U pacjentów z mutacją RET M918T udało się jednak uzyskać lepszą odpowiedź kliniczną i dłuższy PFS niż w przypadku chorych bez tej mutacji [21]. Pacjenci, u których nie wykryto mutacji RET zostali zbadani w kierunku mutacji RAS, uzyskując podobną częściową odpowiedź (PR = 31%) i PFS (47 tygodni) jak w przypadku pacjentów z mutacją RET [22]. Główne objawy niepożądane, których doświadczali pacjenci stosujący kabozantinib, to biegunka, zespół ręka-stop, spadek masy ciała, zmęczenie i nudności. Pozostałe objawy były związane z hamowaniem szlaków czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i obejmowały nadciśnienie, krwotoki, przetoki i perforacje w obrębie przewodu pokarmowego [21]. Dawka 140 mg na dzień była jednak silnie toksyczna i powodowała znaczące objawy niepożądane u pacjentów, dlatego korzystne może okazać się zmniejszenie jej do 60 mg/dzień, co oceniono w ramach badania EXAMINER,

utrzymując odsetek odpowiedzi (ORR) przy zmniejszonej częstości występowania objawów niepożądanych [23].

Sorafenib jest inhibitorem receptora VEGF1, VEGF2, VEGF3, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), RET, BRAF i c-KIT. W badaniu przeprowadzonym przez Lama et al. w 2010 roku 16 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy w postaci sporadycznej otrzymywało 400 mg sorafenibu dwa razy dziennie. Z badanej grupy jeden pacjent osiągnął częściową odpowiedź (PR; 6,3%), a 14 pacjentów wykazało stabilizację choroby (SD; 87,5%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 17,9 miesiąca. W badaniu zaniechano oceny podgrupy pacjentów z wrodzoną postacią raka rdzeniastego tarczycy. Najczęstszymi objawami niepożądanymi sorafenibu były biegunka, zespół ręka-stopą, osutka skórna i nadciśnienie [24]. Metaanaliza przeprowadzona w 2019 roku oceniająca 8 badań efektów klinicznych sorafenibu uznaje jednak go za lek o słabym efekcie klinicznym, który mógłby być stosowany w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy u pacjentów, u których inne metody leczenia systemowego zawiodły (PR: 21%; 95% CI = 9-33; SD: 58%, 95% CI = 41-75) [25].

Lenvatinib to inhibitor VEGF 1-3, FGF 1-4, RET, KIT i PDGF. W badaniu SELECT oceniono 392 pacjentów, z których 261 otrzymywało lenvatinib w dawce 24 mg dziennie, a 131 placebo. Pacjenci, którzy przyjmowali lenvatinib uzyskali dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (18,3 miesiąca u leczonych lenvatinibem w porównaniu do 3,6 miesiąca w próbie placebo) (współczynnik ryzyka (HR) 0,21; 99% przedział ufności (CI) 0,14 – 0,31; $p < 0,001$). PFS obserwowano we wszystkich badanych podgrupach. U leczonych pacjentów uzyskano 64,8% odpowiedzi na leczenie (4 całkowite odpowiedzi i 165 częściowe). Główne efekty uboczne, które obserwowano podczas badania, to nadciśnienie (67,8%), biegunka (59,4%), zmęczenie lub astenia (59,0%), zmniejszenie apetytu (50,2%), spadek masy ciała (46,4%) i nudności (41,0%) [26].

Selpercatinib (LOXO-292) jest doustnym selektywnym inhibitorem kinazy działającym na receptor RET. FDA dopuściło selpercatinib do użytku u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET i RET-fusion. Skuteczność selpercatinibu oceniano w badaniu LIBRETTO-001, w którym pacjentom podawano 160 mg selpercatinibu dwa razy dziennie, z których 226 posiadało mutację RET, a 27 mutację RET-fusion. U pacjentów, których wcześniej leczono już inhibitorami kinaz tyrozynowych (vandetinibem lub kabozantinibem) odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 56% (95% przedział ufności, CI; 42-70) dla pacjentów z mutacją RET i 62% (95% przedział ufności, CI; 41-80) dla pacjentów z

mutacją RET-fusion. Oczekiwana mediana czasu odpowiedzi (DOR) nie została jednak osiągnięta z medianą czasu obserwacji 10,6 miesiąca. Najczęściej obserwowanymi efektami ubocznymi u pacjentów stosujących selpercatinib były suchość w ustach, biegunka, nadciśnienie oraz wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej [27].

Pralsetinib (BLU-667) jest kolejnym selektywnym inhibitorem kinazy działającym na receptor RET. W porównaniu do vandetanibu i kabozantinibu jest 8-28 razy skuteczniejszy w przypadku wariantów mutacji RET i RET-fusion [28], [29]. W badaniu ARROW, w którym zbadano 13 pacjentów z mutacją RET-fusion, zaobserwowano odsetek odpowiedzi (ORR) na poziomie 89% (95% przedział ufności, CI; 52-100), u pacjentów z mutacją RET ORR wyniósł 71% (95% przedział ufności, CI; 48-89), natomiast u pacjentów wcześniej leczonych 60% (95% przedział ufności, CI; 46-73). Główne objawy niepożądane, które obserwowano u pacjentów przyjmujących pralsetinib były nadciśnienie (17%), neutropenia (13%), limfopenia (12%) i niedokrwistość (10%) [30], [31].

Wnioski

Choć możliwości leczenia systemowego raka rdzeniastego tarczycy stale się poprawiają, pacjenci z zaawansowanym procesem nowotworowym nadal mają ograniczone opcje terapeutyczne. Rozwój leczenia celowanego w zakresie inhibitorów kinaz, w szczególności tych selektywnych wobec receptora RET, niesie za sobą znaczący potencjał. Badania molekularne, które mają na celu dalsze poznanie mutacji i szlaków sygnałowych w zakresie receptorów biorących udział w onkopatogenezie raka rdzeniastego tarczycy, mogą przyczynić się do odkrycia nowych mechanizmów terapeutycznych. Leki, które byłyby na nie ukierunkowane mogłyby potencjalnie jeszcze bardziej poprawić czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz całkowitą przeżywalność (OS). Reewaluacja efektów terapeutycznych już stosowanych inhibitorów wielokinazowych także może przynieść korzyści, dlatego duże, randomizowane badania i metaanalizy powinny być prowadzone, tak jak w przypadku kabozantinibu. Mimo że zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy w większości przypadków nie jest obecnie możliwy do wyleczenia, postępy w zakresie systemowych metod terapeutycznych dają nadzieję na zmianę i wyleczenie pacjentów cierpiących z jego powodu.

Bibliografia

- [1] A. Miranda-Filho *et al.*, “Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 9, no. 4, pp. 225–234, Apr. 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- [2] D. Viola and R. Elisei, “Management of Medullary Thyroid Cancer,” *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 48, no. 1, pp. 285–301, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.ECL.2018.11.006.
- [3] B. Xu *et al.*, “International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma,” *J Clin Oncol*, vol. 40, no. 1, pp. 96–103, Jan. 2022, doi: 10.1200/JCO.21.01329.
- [4] M. Kim and B. H. Kim, “Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma,” *Endocrinol Metab (Seoul)*, vol. 36, no. 3, pp. 514–524, Jun. 2021, doi: 10.3803/ENM.2021.1082.
- [5] N. H. Esfandiari and M. Papaleontiou, “Biochemical Testing in Thyroid Disorders,” *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 46, no. 3, pp. 631–648, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.ECL.2017.04.002.
- [6] S. A. Wells *et al.*, “Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma,” *Thyroid*, vol. 25, no. 6, pp. 567–610, Jun. 2015, doi: 10.1089/THY.2014.0335/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE3.JPEG.
- [7] J. Hadoux, F. Pacini, R. M. Tuttle, and M. Schlumberger, “Management of advanced medullary thyroid cancer,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 4, no. 1, pp. 64–71, Jan. 2016, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00337-X.
- [8] C. Romei, R. Ciampi, and R. Elisei, “A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 12, no. 4, pp. 192–202, Apr. 2016, doi: 10.1038/NRENDO.2016.11.
- [9] R. I. Haddad *et al.*, “Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology,” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 20, no. 8, pp. 925–951, Aug. 2022, doi: 10.6004/JNCCN.2022.0040.
- [10] J. S. Mathiesen *et al.*, “Multiple endocrine neoplasia type 2: A review,” *Semin Cancer Biol*, vol. 79, pp. 163–179, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.SEMCANCER.2021.03.035.

- [11] M. Takahashi, J. Ritz, and G. M. Cooper, “Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement,” *Cell*, vol. 42, no. 2, pp. 581–588, 1985, doi: 10.1016/0092-8674(85)90115-1.
- [12] V. Larouche, A. Akirov, C. M. Thomas, M. K. Krzyzanowska, and S. Ezzat, “A primer on the genetics of medullary thyroid cancer,” *Curr Oncol*, vol. 26, no. 6, pp. 389–394, 2019, doi: 10.3747/CO.26.5553.
- [13] M. B. Lodish and C. A. Stratakis, “RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer,” *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 8, no. 4, pp. 625–632, Apr. 2008, doi: 10.1586/14737140.8.4.625.
- [14] M. A, S. U, H. HJ, and D. H, “Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 4, 2005, doi: 10.1210/JC.2004-1836.
- [15] S. A. Wells *et al.*, “Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma,” *Thyroid*, vol. 25, no. 6, pp. 567–610, Jun. 2015, doi: 10.1089/THY.2014.0335/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE3.JPEG.
- [16] D. Viola and R. Elisei, “Management of Medullary Thyroid Cancer,” *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 48, no. 1, pp. 285–301, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.006.
- [17] R. M. Tuttle *et al.*, “Thyroid carcinoma, version 2.2014,” *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 12, no. 12, pp. 1671–1680, Dec. 2014, doi: 10.6004/JNCCN.2014.0169.
- [18] M. E. Cabanillas and M. A. Habra, “Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors,” *Cancer Treat Rev*, vol. 42, pp. 47–55, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.CTRV.2015.11.003.
- [19] S. A. Wells *et al.*, “Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial,” *J Clin Oncol*, vol. 30, no. 2, pp. 134–141, Jan. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
- [20] L. Koch, “Vandetanib—a new therapeutic option in advanced medullary thyroid cancer,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 8, no. 1, pp. 1–1, Jan. 2012, doi: 10.1038/nrendo.2011.198.
- [21] R. Elisei *et al.*, “Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 31, no. 29, pp. 3639–3646, Oct. 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659.

- [22] S. I. Sherman *et al.*, “Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS or RET mutations: Results from a phase III study.,” https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.6000, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 6000–6000, May 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.31.15_SUPPL.6000.
- [23] J. Capdevila *et al.*, “A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer,” *Thyroid*, vol. 32, no. 5, p. 515, May 2022, doi: 10.1089/THY.2022.0027.
- [24] E. T. Lam *et al.*, “Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 14, pp. 2323–2330, May 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.0068.
- [25] H. G. Vuong *et al.*, “Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis,” *Head Neck*, vol. 41, no. 8, pp. 2823–2829, Aug. 2019, doi: 10.1002/HED.25832.
- [26] M. Schlumberger *et al.*, “Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer,” *N Engl J Med*, vol. 372, no. 7, pp. 621–630, Feb. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1406470.
- [27] L. Wirth *et al.*, “Registrational results of LOXO-292 in patients with RET-altered thyroid cancers,” *Annals of Oncology*, vol. 30, p. v933, Oct. 2019, doi: 10.1093/ANNONC/MDZ394.093.
- [28] V. Subbiah *et al.*, “Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers,” *Cancer Discov*, vol. 8, no. 7, pp. 836–849, Jul. 2018, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338/42851/AM/PRECISION-TARGETED-THERAPY-WITH-BLU-667-FOR-RET.
- [29] L. Højer Wang, M. Wehland, P. M. Wise, M. Infanger, D. Grimm, and M. C. Kreissl, “Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect,” *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 2312*, vol. 24, no. 3, p. 2312, Jan. 2023, doi: 10.3390/IJMS24032312.
- [30] V. Subbiah *et al.*, “Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 9, no. 8, pp. 491–501, Aug. 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.

- [31] V. Subbiah *et al.*, “Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors.” https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.109, vol. 38, no. 15_suppl, pp. 109–109, May 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.109.

Author’s contribution

Conceptualization: A.J.; methodology: A.J., Hu.K., W.L.; validation: A.J.; formal analysis: A.J., W.L.; investigation: A.J., W.L., Ag.J., Ha.K., K.W., writing – original draft perception: A.J., W.L., Ag.J., Ha.K., K.W., writing – review and editing: A.J., W.L., Ag.J., Ha.K., K.W., Hu.K., supervision: A.J., W.L.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement

Not applicable.

Statement of Informed Consent

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.