

*Aktuelne teme /
Current topics*

SISTEMSKA TERAPIJA MEDULARNOG
KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE
SYSTEMIC THERAPY FOR MEDULLARY
THYROID CARCINOMA

Rastko Prlić¹, Mihailo Bezmarević^{1,2}, Ivana Živić³

Correspondence to:

Rastko Prlić

Medicinski fakultet Vojnomedicinske
akademije,
Beograd, Crnotravska 17
Tel:0643940003
e-mail: rastkoprljic@yahoo.co.uk

¹ Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije,
Beograd

² Klinika za opštu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

³ Ministarstvo odbrane Republike Srbije

Key words

medullary carcinoma, rearranged in
transfection (RET), systemic therapy

Ključne reči

medularni karcinom, rearranged in trans-
fection (RET), sistemska terapija

Sažetak

Medularni karcinom štitaste žlezde predstavlja neoplazmu koja potiče od parafolikularnih C-ćelija. Postoje dve forme medularnog karcinoma štitaste žlezde: nasledna i sporadična forma. Za nastanak nasledne forme medularnog karcinoma zaslužna je genetska mutacija na RET genu, a značajan procenat sporadičnih medularnih karcinoma u osnovi svoje patogeneze sadrži takođe mutacije RET gena. Postojanje velikog broja pacijenata sa uznepredovalim formama ovog karcinoma, gde je hirurški modalitet lečenja gotovo nemoguć, podstaklo je razvoj novih terapijskih linija. Upravo mutacija RET gena, poslužila je kao osnova za razvoj sistemske terapije. Nakon inicijalnog otkrića, potom proizvodnje multi-kinaznih inhibitora tirozin kinaza, danas su odobreni i u primeni kabozantinib i vandetanib. Česta nepodnošljivost terapije ovim lekovima i pojava rezistencije, dovela je do razvoja selektivnih inhibitora tirozin kinaze. Među selektivnim inhibitorima koriste se selperkatinib i pralsetinib, koji danas predstavljaju najnoviju formu terapije koja je pokazala izuzetne rezultate. Postojanje rezistencije i na selektivne inhibitore predstavlja najnoviji izazov u pronalaženju efikasnog farmakološkog agensa, kod pacijenata obolelih od medularnog karcinoma štitaste žlezde. Trenutno su u fazi istraživanja TPX-0046 i vepafestininib, kao i kombinacije selektivnih inhibitora sa određenim lekovima. Inovativna terapija medularnog karcinoma štitaste žlezde, koja je u proteklim godinama postala deo kliničke prakse u svetu, još uvek nije implementirana u zdravstvenom sistemu Republike Srbije. Cilj ovog rada jeste da prikaže dosadašnje pozitivne kliničke ishode i ukaže na terapijski potencijal ovog modaliteta lečenja, posebno za pacijente kod kojih su terapijske mogućnosti do sada bile ograničene na palijativni pristup, a iscrpljene su mogućnosti hirurškog lečenja. Trenutno je u Republici Srbiji od pomenutih TKI jedino registrovan kabozantinib i to za lečenje hepatocelularnog karcinoma (Hepatocellular Carcinoma - HCC) i karcinoma bubrežnih ćelija (Renal Cell Carcinoma - RCC).

UVOD

Medularni karcinom štitaste žlezde (MK) jeste neoplazma koja potiče od parafolikularnih C-ćelija štitaste žlezde. Ove ćelije luče hormon kalcitonin i potiču od ćelija neuralnog grebena, pa je shodno tome MK zapravo neuroendokrini tumor. MK se može javiti sporadično (75% slučajeva) ili u naslednom obliku (25% slučajeva). Nasledni oblici se mogu javiti u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN) tip 2, i to u okviru oba podtipa -MEN 2A i MEN 2B. MEN 2 se nasleđuje na autozomno-dominantan način (1). U osnovi poremećaja ovih sindroma leži germinativna mutacija protoonkogenog RET (REarranged during

Transfection), u hromozomskom lokusu 10q11.2. Ovaj protoonkogen kodira transmembranski receptor za tirozin kinazu. MEN 2A podrazumeva javljanje MK, feohromocitoma, primarnog hiperparatireoidizma, kožne lichen amyloidosis i Hiršprungove bolesti, dok MEN 2B karakteriše pojava MK, feohromocitoma, ganglioneuromatoze gastrointestinalnog trakta i marfanoidna građa tela (2). Dok se sporadične forme MK javljaju u 5. i 6. deceniji života, nasledne forme se obično prezentuju ranije (1).

Sumnja na MK, ali i na druge tipove karcinoma tireoidne žlezde se obično postavi nakon uočavanja suspektnog nodusa. Priroda lezije i definitivna dijagnoza se najpre dobija morfološkim ispitivanjem citološkog materijala tireo-

idnog nodusa dobijenog aspiracionom biopsijom tankom iglom (FNAB). Budući da citološki izgled može biti varijabilan, odnosno da se MK može pogrešno dijagnostikovati kao folikularna neoplazma, sarkom ili plazmocitom, u aspiratu se mere i vrednosti kalcitonina za precizniju dijagnozu. Pored toga senzitivnost citologije se može povećati korišćenjem imunohistohemije za detektovanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) i hromogranina A ⁽¹⁾.

Kada se postavi dijagnoza MK na FNAB, neophodno je da se zatim izmere vrednosti CEA i kalcitonina, kao i da se urade genetske analize radi detektovanja RET mutacije ⁽¹⁾.

Molekularna osnova

RET gen kodira receptor za tirozin kinazu. Ovaj receptor ima nekoliko svojih domena: ekstracelularni, transmembranski i intracelularni. Ekstracelularni deo ima kaderinski region i region bogat cisteinom. Upravo se za ovaj domen vezuju ligandi GDNF (*glial cell derived neurotrophic factor*) i njemu slični. Ovaj region je skopčan sa ko-receptorom GFR α 1-4 i svi zajedno čine ligand-vezujuću komponentu. Intracelularni domen zapravo predstavlja takozvanu signalnu komponentu budući da je spojen sa tirozin kinazom, a njenom aktivnošću se posledično aktiviraju signalne kaskade. GDNF zajedno sa GFR α 1-4 ko-receptorom uzrokuje dimerizaciju RET-a i tako aktivira kinazu. U slučaju MEN 2A nastaje mutacija u ekstracelularnom domenu, tačnije u cisteinskom regionu usled čega dolazi do aktivacije RET-a i nezavisne homodimerizacije što nadalje aktivira kinazu. Kada je reč o MEN 2B, mutacija se nalazi u okviru tirozin kinaznog domena i time se aktivira monomerni RET, dakle bez bilo kakve dimerizacije, čiji je najverovatniji uzrok konformaciona promena tirozin kinaznog domena. U oba slučaja dolazi do aktivacije tirozin kinaze koja prenosi fosfatnu grupu sa ATP-a na tirozinske ostatke. Fosforilisani tirozini služe kao mesta vezivanja za signalne molekule i aktivaciju signalnih puteva. Signalne kaskade koje su aktivirane ovim putem su RAS/ERK, PI3K/AKT, p38MAPK, JNK. Treba istaći da, iako se govori o onkogenu, ovi signalni putevi i njihova aktivacija važni su u embrionalnom periodu, ali i u procesima karcinogeneze. Važno je napomenuti da je GDNF/RET transdukcija signala ključna za razvoj bubrega i nervnog sistema.

Mutirani RET indukuje transformacionu aktivnost i promovise invazivnost ćelija. Na primer, AKT put posreduje u višestrukome ćelijskom odgovoru, kao što je signalizacija preživljavanja aktivacijom NF κ B i progresija ćelijskog ciklusa ⁽⁴⁾.

Modaliteti lečenja

Hirurška ekstimpcija tumora sa limfadenektomijom i dalje predstavlja primarni modalitet lečenja. U slučajevima kada se bolest prezentuje inicijalno kao uznapredovala i sa metastazama treba razmotriti primenu radioterapije, radiofrekventne ablacije, krioblacije, embolizacije i sistemske terapije ⁽⁵⁾.

Hirurgija zauzima svoje mesto i kod uznapredovale bolesti, kada je cilj palijativno lečenje uz poseban akcenat na svođenje komplikacija na minimum. Kada je prisutna invazija traheje, tireoidne hrskavice ili jednjaka radikalnost hirurške procedure određuje se procenom sposobnosti održavanja

govora i gutanja nakon operacije, ali se obraća pažnja i na očekivani životni vek samog pacijenta i prisutne komorbidity. Odluku o lečenju je najbolje donositi individualno kod svakog pacijenta uz neophodan multidisciplinarni pristup.

Sistemska terapija uključuje primenu citotoksičnih agensa i inhibitora tirozin kinaza.

Režimi koji uključuju primenu jednog ili kombinaciju citotoksičnih lekova kod pacijenata koji imaju MK karakterišu se niskim stopama odgovora (15%-20%) i to kratkog trajanja, mada mogu biti indikovani kod odabranog broja pacijenata. Najefikasnije su se pokazali kombinovani režimi sa doksorubicinom i još jednim citotoksičnim agensom ili kombinacija 5-fluorouracila sa dakarbazinom. Citotoksični agensi se ne smatraju prvom linijom terapije. ⁽⁶⁾

Budući da RET mutacije dovode do neadekvatne aktivacije RET kinaznog domena, ovo predstavlja ključnu metu i osnovu za lečenje metastatskih formi karcinoma putem inhibitora tirozin kinaze (TKI). TKI funkcionišu kao ATP kompetitivni inhibitori i kategorisani su u pet grupa. Prva grupa interferiše sa ATP-om kada se kinaza nalazi u aktiviranom obliku. Druga grupa se vezuje za mesto vezivanja ATP-a i susedno alosterično mesto koje je dostupno samo kada se kinaza nalazi u inaktiviranom obliku i održava neaktivnu konformaciju kinaze. Treća i četvrta grupa predstavlja nekompetitivne selektivne inhibitore koji se vezuju za alosterično mesto distalno od mesta vezivanja ATP-a i zglobnog regiona. Peta grupa se selektivno i ireverzibilno vezuje za aktivno mesto kinaze stvaranjem kovalentnih veza ⁽³⁾.

Prve dve grupe lekova predstavljaju neselektivne inhibitore koji targetiraju jedan spektar kinaza pored RET-a, drugim rečima oni se nazivaju multikinaznim inhibitorima (MKI).

Neophodno je naglasiti da su VEGF (*vascular endothelial growth factor*) receptori (VEGFR-1 i VEGFR-2) pojačano eksprimirani kod MK, kako u tumorskim ćelijama tako i na vaskularnom endotelu. Mnogi lekovi koji su usmereni ka VEGFR-2 kinazu targetiraju i RET kinazu, što svakako doprinosi boljem lečenju ⁽⁶⁾.

Godinama unazad vršila su se klinička ispitivanja za sledeće TKI: aksentini, kabozantini, gefitini, imatini, sorafenini, motesani, sunitini i vandetani. Nakon sprovedene treće faze studija za lečenje uznapredovalog MK prihvaćeni su vandetani i kabozantini ⁽⁶⁾.

Kabozantini je neselektivni TKI. Snažno inhibira VEGFR-2, MET i RET kinazu, što ga je i učinilo jednim od dobrih kandidata za terapiju MK. Pored ovih glavnih kinaza inhibira i KIT, AXL, TIE2 i FLT3. Za razliku od vandetani ne utiče značajno na EGFR kinazu. MET i VEGFR doprinose zajedno tumorskoj angiogenezi, invazivnosti i sposobnosti za metastaziranje. Osteoblasti i osteoklasti eksprimiraju MET i VEGF receptore. Za sada jedini poznati ligand za MET jeste Hepatocitni faktor rasta (HGF). Budući da kabozantini inhibira simultano i MET i VEGF, može usporiti progresiju osteolitičnih i osteoplastičnih metastaza kostiju ⁽⁷⁾.

Međunarodno dvostruko slepo ispitivanje faze III, kontrolisano placebom, sprovedeno je kod 330 pacijenata koji su imali radiografsku progresiju metastatskog MK. Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1/ kabozantini ili placebo grupa. Rezultati su pokazali statistički značajno povećanje

medijane preživljavanja bez progresije na 11,2 meseca kod grupe koja je primala kabozantinib u odnosu na 4,0 meseca kod kontrolne grupe koja je primala placebo (8).

Početna doza kabozantiniba koju je odobrila FDA je 140 mg dnevno, mada vrlo često se kod pacijenata javljala netolerantnost ove doze. Iz tog razloga preporučljivo je da početna doza bude 100 mg ili čak i niže, sa mogućim povećanjem doze u slučaju dobrog podnošenja. Dnevna doza ne treba biti niža od 40 mg, a primena kabozantiniba preporučuje se na tašte (7).

Međunarodno dvostruko slepo ispitivanje faze III iz 2013. godine je, pored efikasnosti leka, pokazala je da kabozantinib ima širok spektar neželjenih dejstava, što se moglo i očekivati kod TKI. Neželjeni efekti su se javili kod preko 10% pacijenata koji su lečeni kabozantinibom. Neželjeni efekti su gradirani po standardizovanoj skali CTCAE (*Common terminology criteria for adverse effects*). Neželjeni efekti gradusa 3 ili 4 prijavljeni su kod 69% pacijenata u grupi koja je primala kabozantinib, gde su najčešće zastupljeni bili dijareja (15,9%), palmarno-plantarna eritrodizesteziya (12,6%) i umor (9,3%). Neželjeni efekti koji su povezani sa inhibicijom puta VEGF bili su hipertenzija, hemoragija, stvaranje fistula i perforacija pojedinih delova gastrointestinalnog trakta. Neželjeni efekti lečeni su suportivnom terapijom i smanjenjem doze, a kod nekih i obustavom terapije (8). Ovo je zahtevalo evaluaciju nove početne doze koja je niža od 140 mg/dan.

Capdevila i saradnici objavili su rezultate dvostruke slepe randomizovane studije koja je imala za cilj upoređivanje različitih doza kabozantiniba. Upoređivana je efikasnost kabozantiniba od 60 mg/dan i od 140 mg/dan kod pacijenata koji su imali progresivni metastatski MK. Studija je pokazala da doza od 60 mg/dan nije ispunila primarni cilj studije u pogledu efikasnosti u odnosu na dozu od 140 mg/dan (9).

Pored toga što invazivnosti i sposobnosti tumora za progresijom i metastaziranjem doprinosi VEGFR, kojeg između ostalog blokira kabozantinib, učestvuje i EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta (*Epidermal Growth Factor Receptor*). EGFR upravo doprinosi proliferaciji ćelija tumora. Vandetanib je TKI koji selektivno utiče na EGFR, ali i na VEGFR i RET (10).

„ZETA“ studija (randomizovana dvostruko-slepa multicentrična studija, faza III) iz 2012. godine kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim MK dokazala je efikasnost vandetaniba. U ovoj studiji pokazano je da dolazi do značajnog dužeg preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata koji su dobijali vandetanib u poređenju sa onima kod kojih je ordiniran placebo. Pored toga, statistička značajnost pokazana je u korist grupe lečene vandetanibom u poređenju sa kontrolnom grupom i u pogledu objektivne stope odgovora, stope kontrole bolesti i biohemijaskog odgovora (10).

Kreisel i saradnici u 2020. godini sproveli su analizu procene efikasnosti i bezbednosti vandetaniba, kao i utvrđivanje preživljavanja bez progresije. Pacijenti koji su ispunjavali uslove za učešće su podeljeni u četiri podgrupe po težini bolesti u odnosu na sledeće parametre koji su evaluirani na početku ispitivanja, a to su: prisutna progresija i simptomi, samo prisutni simptomi, samo prisutna progresi-

ja i grupa bez progresije i simptoma. Vandetanib je pokazao statistički značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti u podgrupi sa progresijom i simptomima, u podgrupi samo sa simptomima, a u poređenju sa placebom. Međutim, nije pokazano duže preživljavanje između, podgrupa sa samo progresijom i bez simptoma/bez progresije. Treba napomenuti da je broj pacijenata u podgrupama samo sa simptomima i bez progresije/bez simptoma, kako u grupi sa vandetanibom, tako i u grupi sa placebom, bio nizak i da ove rezultate treba tumačiti sa oprezom. Stopa objektivnog odgovora bila je veća kod pacijenata lečenih vandetanibom nego kod placeba u svakoj podgrupi težine bolesti. Kada se rezimira cela analiza pokazan je klinički benefit kod pacijenata sa simptomatskom i metastatskom bolešću (11).

Lečenje vandetanibom je generalno dobro podnošljivo. Većina neželjenih događaja se može kontrolisati standardnom kliničkom praksom, samostalno ili u kombinaciji sa smanjivanjem doze. U „ZETA“ studiji, učestalost prekidanja terapije zbog toksičnosti leka bila je niska i iznosila je 12% (10).

U „ZETA“ studiji korišćena je doza od 300 mg dnevno. Iako je toksičnost bila niska, rađena je studija koja je poredila efikasnost i bezbednost dve dnevne doze: 300 mg i 150 mg. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da prime dozu od 300 mg i 150 mg. Svi pacijenti koji su uključeni u studiju imali su lokalno uznapredovali ili metastatski MK. Iako su rezultati studije pokazali klinički odgovor kod obe doze vandetaniba, doza od 300 mg pokazala je povoljniji trend u poređenju sa grupom od 150 mg u odnosu na objektivnu stopu odgovora. Ovo ukazuje da je za većinu pacijenata 300 mg vandetaniba najprikkladnija početna doza; međutim, može se razmotriti smanjenje doze zbog neželjenih efekata i niže početne doze za pacijente sa određenim komorbiditetima (12).

Problem rezistencije kod MKI

Pored toga što su kabozantinib i vandetanib efikasni, mada mogu biti problematični kod određenog broja pacijenata zbog toksičnosti, dodatan izazov u terapiji predstavlja i rezistencija na ove multikinazne inhibitore. Mutacija na nivou kinaznog domena, gde se upravo vezuju ovi lekovi, direktno predstavlja osnovu za postojanje rezistencije.

U kliničkoj praksi pokazana je i intrinzička i stečena rezistencija na RET TKI. Već je napomenuto da osnovne rezistencije čine mutacije na kinaznom domenu i ona predstavlja osnovni mehanizam primarne rezistencije. RET M918T mutacija, koja utiče na C-region kinaze, jeste najčešća mutacija u MK. Primećeno je da je polovina maksimalnih inhibitornih koncentracija (IC50) vandetaniba, kabozantiniba i lenvatiniba za RET M918T kinazu bile nekoliko puta veće od koncentracija za divlji tip RET kinaze. Ovo sugeriše da bi veća doza mogla biti potrebna kod pacijenata sa ovim tipom RET alteracija. Pored ovoga među mehanizmima primarne rezistencije pronađene su i mutacije onkogenih pokretača koje omogućavaju takozvanu zaobilaznu signalizaciju. Do sada opisano je nekoliko slučajeva sa stečenom rezistencijom, koja se može pripisati inhibiciji ne-RET kinaza (13).

Prema analizi koju su radili Liu X i saradnici, proučavano je čak 14 mutacija, koje su uzrok rezistencije

kabozantiniba, vandetaniba, lanvatini i nintedaniba. Potpuna rezistencija na ova četiri TKI pronađena je kod 6 mutacija RET kinaznog domena a to su: L730I, V738A, V804L/M, Y806N, G810S. Sedam mutacija, L730V, E732K, A807V, G810A, V871I, M918T, F998V, pokazalo je selektivnu rezistenciju (14).

Postojanje rezistencije i toksičnosti MKI podstaklo je razvoj sledeće generacije RET inhibitora, ali ovog puta selektivnih, koji bi pored bolje efikasnosti omogućili i bolji bezbednosni profil, budući da su neželjeni efekti kod primene kabozantiniba i vandetaniba posledica delovanja i na druge kinaze.

Selektivni RET TKI koji su danas prihvaćeni za lečenje uznapredovalog MK jesu selperkatini i pralsetinib.

Selperkatini je prvi u klasi, visoko selektivan i snažan inhibitor RET kinaze. Posедуje izraženu aktivnost protiv divljeg tipa RET-a i RET alteracija, uključujući M918T i V804M mutaciju povezanu sa rezistencijom na MKI i druge povezane mutacije. Selperkatini je pokazao snažnu i trajnu efikasnost sa povoljnim bezbednosnim profilom kod pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim RET karcinomima. Na osnovu ovih nalaza, selperkatini je odobren u više zemalja za lečenje karcinoma štitaste žlezde i pluća koji su povezani sa RET mutacijom (15).

Selperkatini je odobren u SAD u maju 2020. godine za lečenje odraslih pacijenata sa metastatskim RET pozitivnim nesitnoćelijskim karcinomom pluća, odraslih i pedijatrijskih pacijenata starijih od 12 godina sa uznapredovalim ili metastatskim RET pozitivnim MK kojima je potrebna sistemska terapija i odraslih i pedijatrijskih pacijenata starijih od 12 godina sa uznapredovalim ili metastatskim RET pozitivnim karcinomom štitaste žlezde kojima je potrebna sistemska terapija i koji su refraktorni na radioaktivni jod (16).

Neželjene reakcije (stepen 1–4) koje su se javile kod \geq 25% pacijenata lečenih selperkatini u studiji „LIBRETTO-001“ uključivale su suva usta (39%), dijareja (37%), zatvor (25%), hipertenzija (35%), umor (35%), edem (33%), osip (27%). Neželjene reakcije stepena 3–4 koje su se javile kod \geq 2% pacijenata bile su hipertenzija (18,0%) i dispneja (2,3%); jedine neželjene reakcije stepena 3 bile su dijareja (3,4%), umor (2,0%) i produženi QT interval (4%) (16).

Kliničko ispitivanje faze I/II „LIBRETTO-001“ pokazalo je bezbednost i efikasnost selperkatini kod pacijenata sa RET-mutantnim MK. Kod pacijenata koji su prethodno lečeni kabozantinibom ili vandetanibom, objektivna stopa odgovora bila je čak 69%, dok je kod onih koji nisu imali terapiju ovim MKI bila 71% (15).

Na osnovu kliničkog ispitivanja faza I/II „LIBRETTO-001“ preporučena doza zavisila je od telesne težine pacijenta. Kod onih koji imaju ispod 50 kg, preporučena doza je 120 mg, dok je kod onih koji su imali preko 50 kg preporučena doza 160 mg, pri čemu je bitno napomenuti da se ova doza uzimala oralnim putem, dva puta dnevno, odnosno na 12 h. Takođe, važno je naglasiti da je produženje QTc intervala, koji se spominje kao jedan od ozbiljnijih neželjenih efekata, bilo do 10,6 ms pri prosečnoj maksimalnoj koncentraciji u stabilnom stanju kada je selperkatini primenjen u dozi od 160 mg dva puta dnevno, na šta treba obratiti posebnu pažnju (16).

Rezultati faze I/II „LIBRETTO-001“ studije podstakli su dalje ispitivanje i utvrđivanje superiornosti selperkatini nad kabozantinibom i vandetanibom, kao lekom u prvoj liniji terapije. Odatle je proisteklo kliničko ispitivanje faze III – „LIBRETTO-531“ koje je poredilo efikasnost selperkatini i dva odobrena MKI za MK. Pacijenti koji su učestvovali u studiji ranije nisu primili nijedan oblik terapije kinaznim inhibitorima (15).

Pacijenti koji ispunjavaju uslove imali su progresivnu bolest dokumentovanu u roku od 14 meseci pre uključivanja. Primarni krajnji cilj u protokolom specifičnoj međuvremenskoj analizi efikasnosti bio je preživljavanje bez progresije bolesti. Preživljavanje bez neuspeha lečenja bio je sekundarni cilj koji je trebalo testirati samo ako je preživljavanje bez progresije bilo značajno. Među ostalim sekundarnim krajnjim ciljevima bili su ukupni odgovor i bezbednost. Lečenje selperkatini je rezultiralo superiornijim preživljavanjem bez progresije i preživljavanjem bez neuspeha lečenja u poređenju sa kabozantinibom ili vandetanibom kod pacijenata sa medularnim karcinomom štitaste žlezde sa RET-mutacijom (17).

Ovi rezultati potkrepili su i dodatno naglasili rezultate koji su dobijeni u fazi I/II „LIBRETTO-001“ studije i istakli važnost selektivne RET inhibicije, postavljajući je na prvo mesto u lečenju uznapredovalog MK.

Pralsetinib, ranije poznat kao BLU-667, jeste potentan oralni selektivni RET inhibitor.

Primarni podaci iz studije „ARROW“ (faza I/II kliničke studije) pokazali su kliničku aktivnost i prihvatljivu bezbednost pralsetiniba, selektivnog inhibitora RET-a. „ARROW“ studija je sprovedena u 13 zemalja, a obuhvatala je pacijente koji su bili stariji od 18 godina sa uznapredovalim/metastatskim solidnim tumorima koji su imali izmenjeni RET, među kojima je bio i MK. U studiji je primenjivana doza od 400 mg jednom dnevno, koja je pokazala i efikasnost i podnošljivost, odnosno bezbednost. Ukupna stopa odgovora kod onih koji su prethodno lečeni sa kabozantinibom i vandetanibom iznosila je 60%, dok je kod onih koji nisu bili prethodno lečeni iznosila 71% (18).

Tokom 2024. godine dodatno su analizirani podaci dobijeni iz „ARROW“ studije. Rezultati ove ažurirane analize potvrdili su da pralsetinib od 400 mg jednom dnevno pruža trajnu efikasnost kod pacijenata sa uznapredovalim/metastatskim RET-izmenjenim karcinomom štitaste žlezde. Lečenje pralsetinibom pokazalo je objektivnu stopu odgovora između 56% i 91%. Studija sugeriše da pralsetinib može da obezbedi veći procenat odgovora kod pacijenata sa RET-mutantnim MK koji nisu prethodno lečeni sa MKI prve linije, kabozantinibom (objektivna stopa odgovora 32%) i vandetanibom (objektivna stopa odgovora 46%). (20) Slične rezultate imao je i selperkatini, kako je prethodno objašnjeno (15).

Bezbednosni profil pralsetiniba bio je podnošljiv, a ozbiljniji neželjeni efekti su se generalno l kupirali prilagođavanjem doze. Stopa smanjenja doze usled pojave ozbiljnijih neželjenih efekata u ovoj ažuriranoj studiji bila je niža u poređenju sa studijama MKI. Među najčešćim neželjenim efektima bili su anemija, povećanje transaminaza i hipertenzija (19).

Rezistencija na selektivne RET inhibitore

Primarna rezistencija na visoko selektivne RET inhibitore je retka, javljala se kod oko 2% pacijenata sa MK koji su primali seliperkatinib u okviru kliničkih ispitivanja koja su pomenuta u radu (17,20).

Molekularni uzrok primarne rezistencije na seliperkatinib je prijavljen kod dva pacijenta sa RET fuzijama, kod kojih je sekvenciranje genoma pre tretmana otkrilo KRAS mutacije (G12D i G12V), čije su se alelne frakcije povećavale tokom tretmana (20).

Stečena rezistencija se može desiti preko dva različita mehanizma. Prvi mehanizam je „on-target“ ili ciljani mehanizam rezistencije koji je na nivou RET gena, dakle ciljano na mestu gde deluju selektivni inhibitori. Te mutacije se javljaju na frontu rastvarača, u zglobnom regionu ili na krovu ATP-vezujućeg džepa. Mutacija G810 na frontu rastvarača je prijavljena u 20% - 25% slučajeva rezistencije na seliperkatinib i pralsetinib, što je dokazano i in-vitro eksperimentima. Takođe, dolazi i do rezistencije kada je prisutna mutacija u zglobnom regionu Y806C. Kada se govori o mutacijama na nivou krova džepa, mutacija L730V pokazuje rezistenciju na pralsetinib, ali ne i na seliperkatinib (20).

Ovo zahteva pronalaženje novih lekova koji bi prevazišli ovaj mehanizam rezistencije. Za sada su dva leka u fazi ispitivanja čija su pretklinička ispitivanja pokazala obećavajuće rezultate u borbi protiv ovog mehanizma rezistencije. To su TPX-0046, snažan RET/SRC inhibitor koji je otporan na G810 mutaciju, i vepafestinin (TAS0953/HM06), takozvani RET inhibitor sledeće generacije, koji zahvaljujući jedinstvenoj metodi vezivanja, zaobilazi rezistenciju kod mutacije L730, V804 i G810 (20).

Drugi način stečene rezistencije je „bypass“ ili zaobilazna rezistencija, odnosno rezistencija posredovana aktivacijom alternativnih onkogenih signalnih puteva. Ovo je najpre povezano sa reaktivacijom MAPK puta putem amplifikacije (MET, KRAS, FGFR1 ili HER2), aktivirajućim mutacijama (KRAS, HRAS, NRAS, BRAF ili MAP2K), fuzijskim događajima (NTRK ili ALK) ili gubitkom tumorskog supresora (CDKN2) (20).

Ovaj drugi način rezistencije iziskuje pronalaženje ovih zaobilaznih puteva i potencijalno kombinaciju lekova sa selektivnim inhibitorima, koji bi upravo delovali na ove signalne puteve.

ZAKLJUČAK

Sistemska terapija medularnog karcinoma štitaste žlezde predstavlja bitan činilac u lečenju uznapredovalog medularnog karcinoma malignih štitaste žlezde. Nove farmakoterapijske linije, prvenstveno RET inhibitori, pružaju nadu za povoljnijim ishodima lečenja ovog tipa karcinoma u budućnosti.

Lista skraćenica

- RET**- engl. REarranged during Transfection
MK- Medularni karcinom
TKI- Tirozin kinazni inhibitori
MKI- Multikinazni inhibitori
MEN- Sindrom multiple endokrine neoplazije
FNAB- engl. Fine needle aspiration biopsy, aspiraciona biopsija tankom iglom
CEA- Karcinoembrionalni antigen
GDNF- engl. Glial cell derived neurotrophic factor, neurotrofički faktor glijalnih ćelija
GFR α 1-4- engl. Glial factor receptor type α 1-4
ATP- adenozin trifosfat
RAS/ERK- engl. Ras/extracellular signal-regulated kinase
PI3K/AKT- engl. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Protein Kinase B (Akt)
P38MAPK- engl. p38 mitogen-activated protein kinase
JNK- engl. c-Jun N-terminal Kinase
NF κ B- engl. Nuclear Factor-kappa B
VEGF- engl. Vascular endothelial growth factor, vaskularni endotelni faktor rasta
VEGFR- engl. Vascular endothelial growth factor receptor, receptor za vaskularni endotelni faktor rasta
TIE2- engl. Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains 2
FLT3- engl. Fms-like tyrosine kinase 3
MET- engl. Mesenchymal Epithelial Transition factor
HGF- engl. Hepatocyte growth factor, hepatocitni faktor rasta
EGF- engl. Endothelial growth factor, endotelni faktor rasta
EGFR- engl. Endothelial growth factor receptor, receptor za endotelni faktor rasta
CTCAE- engl. Common terminology criteria for adverse effects, kriterijumi standardnih termina za neželjene reakcije
BRAF- engl. B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase
NRAS- engl. Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
HRAS- engl. Harvey RAS viral oncogene homolog
KRAS- engl. Kirsten RAS viral oncogene homolog
FGFR1- engl. Fibroblast growth factor receptor 1, receptor za fibroblastni faktor rasta 1
HER2- engl. Human Epidermal growth factor Receptor 2, receptor za humani epidermalni faktor rasta 2
CDKN2- engl. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
NTRK- engl. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
ALK- engl. Anaplastic lymphoma kinase

Abstract

Medullary thyroid carcinoma is a neoplasm originating from parafollicular C cells. There are two forms of medullary thyroid carcinoma: hereditary and sporadic. The hereditary form of medullary carcinoma is caused by a gene mutation in the RET gene, and a significant percentage of sporadic medullary carcinomas also contains RET gene mutations in their pathogenesis. The existence of a large number of patients with advanced forms of this carcinoma, where surgical treatment is inadequate, has encouraged the development of new therapeutic lines. It is the RET gene mutation that served as the basis for the development of systemic therapy. First, multikinase tyrosine kinase inhibitors were developed, among which cabozantinib and vandetanib are currently approved. Frequent side effects associated with these drugs and the emergence of resistance led to the development of selective tyrosine kinase inhibitors. Among the selective inhibitors used, selpercatinib and pralsetinib are used as the latest form of therapy and have shown exceptional results. The onset of resistance to selective inhibitors represents the latest challenge in finding an effective pharmacological treatment modality in patients with medullary thyroid carcinoma. TPX-0046 and vepafestininib are currently under development, as well as combinations of selective inhibitors with certain drugs. The innovative therapy for medullary thyroid carcinoma, which in the past years has become part of clinical practice in the world, has not yet been implemented in the healthcare system of the Republic of Serbia. The aim of this review article is to show the positive clinical outcomes that have been documented recently and point out the therapeutic potential of this treatment modality, especially for patients whose therapeutic options have been limited to a palliative approach, when surgical treatment options have been exhausted. Currently, cabozantinib is the only registered TKI in the Republic of Serbia for the therapy of hepatocellular carcinoma (HCC) and renal cell carcinoma (RCC).

REFERENCE

1. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma – review of current guidelines. *Curr Oncol.* 2019; 26(5):338–344. Doi: 10.3747/co.26.5539
2. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, Rasmussen AK, Hojberg L, Bastholt L, Godballe C, Oturai P, Feldt-Rasmussen U. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol.* 2022;79:163-179. Doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035
3. Vodopivec DM, Hu MI. RET kinase inhibitors for RET-altered thyroid cancers. *Ther Adv Med Oncol.* 2022; 21:14:17588359221101691. Doi: 10.1177/17588359221101691
4. Kodama Y, A Naoya, K Kumi, J Mayumi, M Yoshiki, I Masatoshi, T Masahide. The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in thyroid cancer. *CancerSci.* 2005; 96(3):143-8. Doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00023.x
5. Kim BH, Kim IJ. Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31(3):392-399. Doi: 10.3803/EnM.2016.31.3.392
6. Wells Jr SA, Asa LS, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. Doi: 10.1089/thy.2014.0335
7. Weitzman SP, Cabanillas ME. The treatment landscape in thyroid cancer: a focus on cabozantinib. *Cancer Manag Res.* 2015; 19:7:265-78. Doi: 10.2147/CMAR.S68373
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29):3639-3646. Doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659
9. Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of Cabozantinib tablet at 60mg Per Day Compared with Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2022;32(5):515-524. Doi: 10.1089/thy.2022.0027
10. Well Jr SA, Robinson GB, Gagel FR 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(2):134-141. Doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040
11. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R et al. Efficacy and Safety of Vandetanib of Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(24):2773-2781. Doi: 10.1200/JCO.19.02790
12. Hu MI, Eisei R, Dedecjus M et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(2):241-250. Doi: 10.1530/ERC-18-0258
13. Zhan Y, Zhen WH, Zhou SH et al. Molecular genetics, therapeutics and RET inhibitor resistance for medullary thyroid carcinoma and future perspectives. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):460. Doi: 10.1186/s12964-024-01837-x
14. Liu H, Shen T, Mooers BHM, Hilberg F, Wu J. Drug resistance profiles of mutations in the RET kinase domain. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(17):3504-3515. Doi: 10.1111/bph.14395
15. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R et al. LIBRETTO-531: phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol.* 2022;18(28):3143-3150. Doi: 10.2217/fon-2022-0657
16. Markham A. Selpercatinib: First Approval. *Drugs.* 2020;80(11):1119-1124. Doi: 10.1007/s40265-020-01343-7
17. Hadoux J, Elisei R, Brose MS et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1851-1861. Doi: 10.1056/NEJMoa2309719
18. Subbiah V, Hu MI, Wirth JL et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registration, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501. Doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0
19. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged Durin Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid.* 2024;34(1):26-40. Doi: 10.1089/thy.2023.0363
20. Clifton-Bligh RJ. Mechanisms of resistance to RET-directed therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2025;32(2):e240224. Doi: 10.1530/ERC-24-0224

■ The paper was received / Rad primljen 22.08.2025.
Accepted / Rad prihvaćen: 20.09.2025.