

АКТГ-продуцирующий медуллярный рак щитовидной железы.

Клинический случай

Проф. Е.И. МАРОВА¹, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, к.м.н. И.А. ВОРОНКОВА¹, д.м.н. О.В. РЕМИЗОВ¹, А.И. ЗАВАЛИШИНА¹, К.Ю. СЛАШУК^{1*}, акад. РАН М.И. ДАВЫДОВ², к.м.н. В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ², к.м.н. С.С. ГЕРАСИМОВ², к.м.н. А.К. ЧЕКИНИ², Д.К. СТЕЛЬМАХ², М.Б. ПАК²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы с эктопической продукцией АКТГ встречается редко. Редкость этой патологии и многогранность ее клинической картины обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению. В связи с этим считаем целесообразным поделиться собственным опытом.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, АКТГ-эктопический синдром, гиперкортицизм.

ACTH-producing medullary thyroid cancer. Clinical case

E.I. MAROVA¹, L.YA. ROZHINSKAYA¹, I.A. VORONKOVA¹, O.V. REMIZOV¹, A.I. ZAVALISHINA¹, K.YU. SLASHCHUK¹, M.I. DAVYDOV², V.ZH. BRZHEZOVSKY², S.S. GERASIMOV², A.K. CHEKINI², D.K. STELMACH², M.B. PAK²

¹Endocrinology Research Center of the Health Ministry, Moscow, Russia; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Medullary thyroid cancer with ectopic ACTH production — the disease is extremely rare. The literature describes only a few cases of this disease. Rare ectopic ACTH syndrome caused by medullary thyroid cancer, and the diversity of the clinical picture are responsible for numerous diagnostic errors leading to ineffective treatment. In this regard, we consider it expedient to share our own experience in this area.

Keywords: medullary thyroid cancer, ectopic acth syndrome, hypercorticism.

doi: 10.14341/probl201662445-49

Список сокращений

АКТГ — адренокортикотропный гормон
МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы
НЭО — нейроэндокринная опухоль
МЭН — синдром множественных эндокринных неоплазий
ДНЭС — диффузная нейроэндокринная система
КРГ — кортикотропин-релизинг-гормон
ПОМК — пропiomеланокортин

РЭА — раково-эмбриональный антиген
СТГ — соматотропный гормон
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
УЗИ — ультразвуковое исследование
МКИ — тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы

Медуллярный рак (МРЩЖ) — опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы (С-клеток), секретирующая кальцитонин, а также раково-эмбриональный антиген (РЭА), гистаминазу, простагландины, серотонин и другие пептиды. Патогенетической основой МРЩЖ является мутация RET-протоонкогена, расположенного на длинном плече 10-й хромосомы. МРЩЖ — наиболее агрессивное новообразование среди дифференцированных карцином щитовидной железы, характеризуется склонностью к рецидивирующему течению, причем чаще развивается регионарный рецидив опухоли [1, 13].

Вырабатываемый С-клетками (клетками нейроэндокринного происхождения) кальцитонин рассматривается как своего рода антагонист паратгормона; он снижает активность остеокластов, уменьшая выход кальция из костей. В то же время он яв-

ляется онкомаркером, высокоспецифичным для МРЩЖ, даже его ранних стадий.

АКТГ-эктопический синдром — тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное секрецией кортиколиберина (КРГ) и/или самого АКТГ нейроэндокринной опухолью (НЭО), что формирует клиническую картину гиперкортицизма. АКТГ-продуцирующие опухоли происходят из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС) и секретируют большое количество пептидов, образующихся из пропiomеланокортина (ПОМК): эндорфин, β-липотропин и др. При АКТГ-эктопическом синдроме отношение про-АКТГ/АКТГ (58:1) значительно выше, чем при болезни Иценко—Кушинга (5:1). Гиперпродукция АКТГ усиливает функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная секреция кор-

тикостероидов лежит в основе основных симптомов болезни — диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичного иммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного остеопороза, нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств.

Среди НЭО, продуцирующих АКТГ, чаще всего встречаются бронхолегочные карциноиды (25—40%). Далее следуют опухоли поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легких, карциноиды тимуса. Более редкой локализацией НЭО, эктопически секретирующих АКТГ, являются щитовидная железа (медулярный рак), надпочечники (феохромоцитома) и опухоли ЖКТ. Несмотря на использование самых современных методов диагностики, от 12 до 22% случаев АКТГ-эктопического синдрома остаются без выявленной локализации опухоли [2, 8, 11, 12].

Клинический случай

Пациентка Ф., 40 лет, в апреле 2014 г. была направлена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) с диагнозом: эндогенный гиперкортицизм. Из анамнеза: с 2008 г. отмечает постепенную прибавку массы тела (около 10 кг); соблюдение диеты не дало эффекта. Отмечалось также перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу (увеличение живота, похудание конечностей), появление багровых стрий (диаметром до 2 см) на боковых поверхностях живота, в подмышечных впадинах, на внутренних поверхностях бедер. В течение последнего года — избыточный рост волос на лице, появление угревой сыпи. АД возрастало максимально до 220/100 мм рт.ст.; комбинированная гипотензивная терапия — без существенного эффекта. В течение 4 мес отсутствуют менструации. С 2009 г. страдала диффузным токсическим зобом с тяжелой эндокринной офтальмопатией, получала тиреостатическую терапию (мерказолил 25 мг) и пульс-терапию метипредом и циклофосфаном. В 2010 г. по месту жительства из левой надключичной области была удалена хемодектома. В ноябре 2013 г. объем щитовидной железы (по данным УЗИ) составлял 60,6 см³, в перешейке выявлялось узловое образование диаметром до 2,4 см. Пункционная биопсия не проводилась.

При обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ЭНЦ был подтвержден эндогенный гиперкортицизм. Клиническая картина: диспластическое ожирение, трофические изменения кожи, широкие багровые стрии, матронизм, гирсутизм, гипокалиемия, миопатический синдром, резистентная к терапии артериальная гипертензия, аменорея (рис. 1).

Лабораторные данные: повышение уровня кортизола в крови утром до 1434 нмоль/л (норма 123,0—626,0), вечером до 1243 нмоль/л (46,0—272,0); отсутствие подавления уровня кортизола при ночном тесте с 1 мг дексаметазона (кортизол 1192 нмоль/л); уровень АКТГ утром — 106,5 пг/мл (7,0—66,0), вечером — 90,3 пг/мл (0—30,0); высокая экскреция свободного кортизола с мочой — до 1466,8 нмоль/сут (60,0—413,0), повышение свободного кортизола в слюне вечером до 45,5 нмоль/л (0,5—9,4), гипокалиемия до 2,5 ммоль/л.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов не проводился в связи с тяжестью состояния пациентки. Результат периферической пробы с десмопрессином отрицательный (АКТГ: —15 мин: 123,9 пг/мл; 0 мин: 96,8 пг/мл; 15 мин: 87,8 пг/мл; 30 мин: 90,5 пг/мл; 45 мин: 97,2 пг/мл; 60 мин: 94,1 пг/мл; 90 мин: 104 пг/мл), что свидетельствует против центрального генеза гиперкортицизма.

При УЗИ надпочечников данных о наличии объемных образований не получено. МРТ головного мозга не выявила аденомы гипофиза. При МСКТ

Сведения об авторах:

Марова Евгения Ивановна — д.м.н., проф., вед.н.с.

отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., вед.н.с.

отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

Воронкова Ия Александровна — к.м.н., морфолог ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

Ремизов Олег Валерьевич — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

Завалишина Анна Игоревна — клин. орд. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

*Слащук Константин Юрьевич** — клин. орд. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, 117036;

e-mail: slashuk911@gmail.com;

Давыдов Михаил Иванович — акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ

«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478;

Бржезовский Виталий Жанович — д.м.н., вед.н.с. отд. опухолей

головы и шеи ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478;

Герасимов Сергей Семенович — к.м.н., ст.н.с. торакального отд.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478;

Чекини Антонио Константинович — к.м.н., сотрудник

торакального отд. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478;

Стельмах Дмитрий Константинович — н.с. отд. опухолей головы

и шеи ФГБУ «Российский онкологический научный центр

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478;

Пак Максим Бокманович — асп. отд. опухолей головы и шеи

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478



Рис. 1. Пациентка Ф.

средостения и брюшной полости с контрастным усилением очаг секретиции АКТГ не обнаруживался. Отрицательные результаты были получены также при эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. Остеосцинтиграфия не выявила достоверных признаков вторичного очагового поражения костей.

При УЗИ щитовидной железы в перешейке обнаружено узловое образование (диаметр до 3,2 см) с микрокальцинатами, пониженной эхогенностью, выраженным интранодулярным кровотоком, а также узловое образование в левой доле (диаметр до

2 см) с нечеткими контурами, пониженной эхогенностью, неоднородной структурой и метастазирование в паратрахеальные и надключичный лимфоузлы слева. Проведена пункционная биопсия обоих узловых образований щитовидной железы. В мазках обнаружены полиморфные клетки злокачественного новообразования неясного гистогенеза, вероятно, эпителиального происхождения, расположенные разрозненно, в виде пластов, трабекулярных и папиллярных структур. Уровень кальцитонина в смыве иглы — более 1945 пг/мл. Концентрация РЭА — более 1500 нг/мл (норма 0,2—4,8). Эутиреоз на фоне приема 25 мг тирозола в сутки, эндокринная офтальмопатия в неактивной стадии. Диагноз: АКТГ-продуцирующий медуллярный рак с метастазами и тяжелыми проявлениями гиперкортицизма.

При МРТ шеи в перешейке и медиальных отделах левой доли щитовидной железы, определяется опухоль размером 5,5×3,0 см, которая сливаясь с увеличенными узлами, распространяется в верхнее средостение и врастает в левую плечеголовную вену, выполняя весь ее просвет; опухолевый тромб интенсивно накапливает контрастный препарат, в его структуре определяются сосуды. Распространяясь по левой плечеголовной вене, тромб выполняет просвет верхней поллой вены. Опухолевый конгломерат в средостении тесно прилежит к левой полуокружности трахеи на протяжении 5,5 см от 1 кольца без убедительных признаков прорастания. Опухоль тесно прилежит к плечеголовному стволу. В мягких тканях шеи и клетчатке средостения определяются увеличенные л/узлы размером до 2,2 см.

Для оценки распространенности опухоли выполнено МСКТ шеи и средостения, уточнена топика узловых образований: образование левой доли распространяется в переднее средостение на 5,5 см ниже грудины и прорастает плечеголовную вену, выявлено метастатическое поражение лимфоузлов нижней трети шеи, надключичных и подключичных областей, средостения.

Проводилась симптоматическая терапия — многокомпонентная гипотензивная терапия, коррекция гипокалиемии, блокада стероидогенеза (кетоканазол 400—600 мг/сут).

После консультации акад. РАН, проф. М.И. Давыдова пациентке в РОНЦ была проведена бронхоскопия и обнаружено, что просвет в верхней трети трахеи, начиная от нижнего края перстневидного хряща, на протяжении 2,5 см деформирован и сужен на $\frac{2}{3}$. С учетом данных МСКТ больную решено было оперировать.

Операция выполнена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 26.06.14. Проведена стернотомия, медиастинальная лимфодиссекция, удаление тромба из верхней поллой вены с ее резекцией, протезирование верхней поллой вены; тиреоидэктомия с резекцией мышечной стенки пищевода; фасциально-футлярное иссе-



Рис. 2. Макропрепарат удаленной щитовидной железы.

чение клетчатки шеи слева (рис. 2). Общая кровопотеря составила 12 л. Выполнено переливание в объеме 6 л эритроцитарной массы, 1,5 л собственных эритроцитов.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Анализ крови на 7-е сутки после операции показал снижение уровня кальцитонина до 150 пг/мл и АКТГ до 26 пг/мл.

На 12-е сутки после операции было отмечено ухудшение состояния, появились жалобы на чувство нехватки воздуха. Переведена на ИВЛ. Нарастание дыхательной недостаточности, увеличение отека мягких тканей лица, шеи, акроцианоз, олигоанурия. Диагностирован массивный тромбоз легочной артерии. С целью лизиса тромба введен препарат активизации 100 мг по схеме. В дальнейшем состояние больной оставалось крайне тяжелым, отмечено усугубление полиорганной недостаточности. Реанимационные мероприятия в полном объеме — без эффекта. Констатирована смерть больной.

В ткани удаленной щитовидной железы картина медуллярного рака с центральными некрозами, напоминающими комедокарциному, псаммомными тельцами и сосудистой инвазией. Во всех исследованных лимфоузлах метастазы медуллярного рака щитовидной железы с полным замещением лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании в большей части клеток выявлена интенсивная экспрессия АКТГ и кальцитонина, слабая и умеренная СТГ. Индекс пролиферации Ki-67 — 22%. Экспрессии КРГ выявлено не было. Реакция с антителами к рецепторам соматостатина 2-го и 3-го подтипа отсутствовала. Обнаружена мембранная экспрессия рецепторов соматостатина 5-го подтипа (3 балла). Получена интенсивная цитоплазматическая реакция с антителами к рецепторам дофамина 2-го типа в большей части клеток (рис. 3, на цв. вклейке).

Таким образом, установлена секреция АКТГ медуллярным раком щитовидной железы, что и об-

условило развитие тяжелого гиперкортицизма со множественными осложнениями, ставшими причиной смерти.

Обсуждение

Описанный клинический случай представляет интерес ввиду редкой встречаемости МРЩЖ в качестве источника АКТГ. Среди различных вариантов эндогенного гиперкортицизма АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) является одним из наиболее сложных как в диагностическом, так и лечебном плане. Частота АКТГ-ЭС у пациентов с МРЩЖ не превышает 0,7%, а при метастазах МРЩЖ этот синдром возникает в 2,2–8% случаев [6, 7].

У нашей пациентки трудности диагностики были связаны с сочетанием нескольких патологий: диффузного токсического зоба с эндокринной офтальмопатией и медуллярного рака, который стал причиной эндогенного гиперкортицизма. Учитывая, что тонкоигольная биопсия позволила заподозрить МРЩЖ с эктопической продукцией АКТГ, следует подчеркнуть, что это исследование целесообразно было провести гораздо раньше. Это могло бы изменить прогноз у данной пациентки.

Ввиду длительного течения эндогенного гиперкортицизма у пациентки развилось множество осложнений, в том числе — нарушения в свертывающей системе крови, усугубленные большим объемом хирургического вмешательства и массивной кровопотерей. Причиной смерти явилась массивная тромбоэмболия легочной артерии [17].

Заключение

НЭО встречаются относительно редко. На долю АКТГ-ЭС приходится от 15 до 20% всех случаев синдрома Иценко—Кушинга. При этом наиболее частой локализацией опухоли являются легкие (25–40%), поджелудочная железа (8–16%) и тимус (5–16%). Более редкие локализации представлены НЭО кишечника, медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и мезотелиомой [12].

МРЩЖ является одним из самых злокачественных видов опухолей эндокринной системы [9, 10]. Большая часть этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к раннему метастазированию и рецидивированию. Единственно возможным радикальным методом лечения как при АКТГ-ЭС, так и при МРЩЖ является своевременное хирургическое вмешательство [14–16].

При обнаружении узлов щитовидной железы, требующих пункционной биопсии, крайне важно определять базальный и (при необходимости) стимулированный уровень кальцитонина, а при подозрении на эндогенный гиперкортицизм у пациента с

К статье *Е.И. Маровой и соавт.* «АКТГ-продуцирующий медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай»

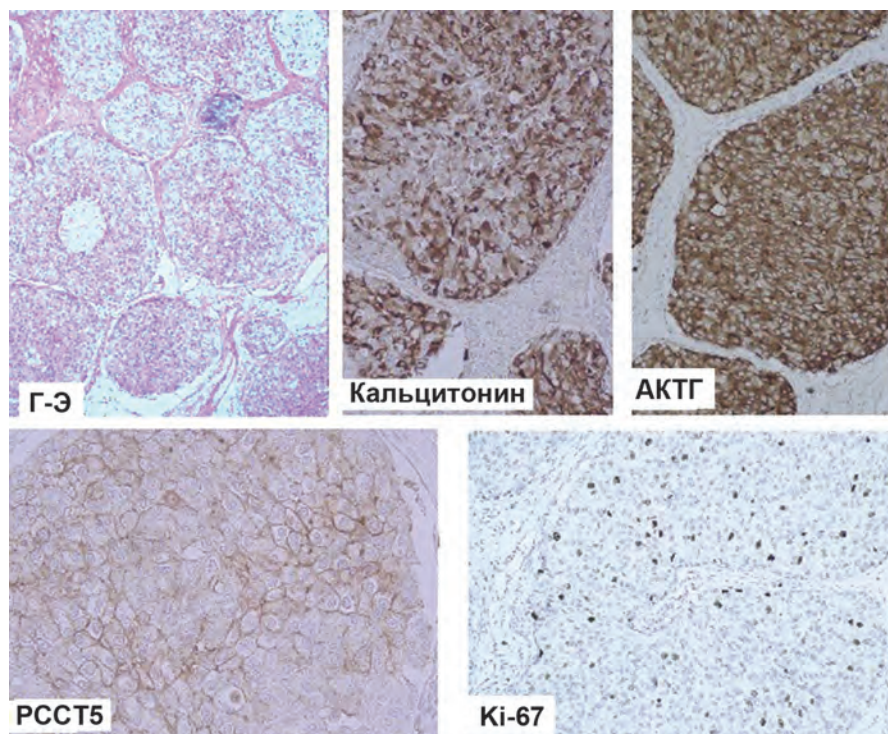


Рис. 3. Морфология и иммунофенотип МРШЖ, секретирующего АКТГ.

узлами в щитовидной железе необходимо своевременное проведение диагностических исследований для исключения АКТГ-ЭС.

Многочисленные клинические исследования подтверждают противоопухолевый эффект мультикиназных ингибиторов (МКИ) при опухолях различного гистопатологического типа. Единственным зарегистрированным МКИ для терапии МРЩЖ (в том числе для купирования симптомов АКТГ-ЭС

при данной патологии) является вандетаниб. В данном случае применение МКИ могло бы привести к стабилизации опухолевого процесса, возможно, даже к регрессу опухоли [18–20].

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ball DW. American thyroid association guidelines for management of medullary thyroid cancer: an adult endocrinology perspective. *Thyroid*. 2009;19(6):547–550. doi: 10.1089/thy.2009.0147
2. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Reviews. *Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(2):117–126. doi: 10.1007/s11154-010-9139-z
3. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens)*. 2008;7(3):259–262.
4. Sheikh-Ali M, Krishna M, Lloyd R, Smallridge RC. Predicting the development of Cushing's syndrome in medullary thyroid cancer: utility of proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *Thyroid*. 2007;17(7):631–634. doi: 10.1089/thy.2007.0062
5. Tyer NM, Braunstein GD, Frishberg D. Unusual case of multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome without medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2011;17(2):E4–E7. doi: 10.4158/ep10157.CR
6. Samir Saini NB. Tale of two endocrine organs: medullary thyroid carcinoma (MTC) with ectopic Cushing syndrome. *Surgery: Current Research*. 2014;05(01). doi: 10.4172/2161-1076.1000217
7. Willhauck MJ, Popperl G, Rachinger W, et al. An unusual case of ectopic acth syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(2):63–67. doi: 10.1055/s-0031-1297967
8. Sand M, Uecker S, Bechara FG, et al. Simultaneous ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome and adrenal metastasis of a medullary thyroid carcinoma causing paraneoplastic Cushing's syndrome. *Int Semin Surg Oncol*. 2007;4:15. doi: 10.1186/1477-7800-4-15
9. Farage M, Costa MA, Godoy-Matos AF. A rare case of Cushing syndrome by cyclic ectopic-ACTH. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):324–330.
10. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid*. 2014;24(6):1062–1066. doi: 10.1089/thy.2013.0571
11. Barbosa SL, Rodien P, Lebouilleux S, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid*. 2005;15(6):618–623. doi: 10.1089/thy.2005.15.618
12. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011;117(19):4381–4389. doi: 10.1002/cccr.26029
13. Singh K, Sharma Mc, Jain D, Kumar R. Melanotic medullary carcinoma of thyroid—report of a rare case with brief review of literature. *Diagn Pathol*. 2008;3:2. doi: 10.1186/1746-1596-3-2
14. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. // *Эндокринная хирургия*. — 2012. — Т. 6. — №1 - С. 24–36. [Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobrega EA. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrine Surgery*. 2012;(1):24–36]. (In Russ.). doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36
15. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №2. — С. 53–63. [Troshina EA, Bel'tseвич DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2010;56(2):53–63]. (In Russ.). doi: 10.14341/probl201056253-63
16. Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №5. — С. 8–14. [Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaya LI. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2010;56(5):8–14]. (In Russ.). doi: 10.14341/probl20105658-14
17. Ходакова Ю.В., Аропова С.Д., Суханова Г.А. и др. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме и метаболическом синдроме. // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 4. — С. 34–38. [Khodakova IV, Arapova SD, Sukhanova GA, et al. Disturbances in the hemostatic system of patients with endogenous hypercorticism and metabolic syndrome. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2010;56(4):34–38]. (In Russ.). doi: 10.14341/probl201056434-38
18. Wells SA Jr, 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
19. Baudry C, Paepegaey AC, Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by Vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):584–586. doi: 10.1056/nejmc1301428
20. Nella AA, et al. Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3055–3059. doi: 10.1210/jc.2013-4340