
Dušan Ilić¹, Sanja Ognjanović, Bojana Popović, Valentina Elezović
Kovačević, Milica Opalić Palibrk, Lena Radić, Katarina Krstić,
Đuro Macut

MEDULARNI KARCINOM ŠTITASTE ŽLEZDE SA ACTH ZAVISNIM KUŠINGOVIM SINDROMOM, TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Prikaz slučaja

Pacijentkinji staroj 61 godinu je avgusta 2016. godine, učinjena totalna tiroidektomija sa centralnom i funkcionalnom levostranom disekcijom vrata zbog polinodozne strume i povišenih baznih vrednosti kalcitonina (37.2 pg/mL). Patohistološki i imunohistohemijski je verifikovan medularni karcinom štitaste žlezde veličine 30 mm sa diseminacijom u regionalne limfne čvorove (T3N1b(3/5)Mx). Postoperativno zaostaje pareza leve polovine larinksa uz jatrogeni hipoparatiroidizam. Uvedena je supstituciona terapija l-tiroksinom, kalcitriolom i kalcijumom. Postoperativnim MSCT pregledom vrata i grudnog koša oktobra 2016. godine i maja 2017. godine verifikuje se progresija bolesti, u loži štitaste žlezde je opisan rest/recidiv tumora, levostrana parafaringealna i supraklavikularna limfadenopatiju uz mikronodularne promene u parenhimu oba plućna krila i porast koncentracije kalcitonina (752.4 pg/mL). Scintigrafijom somatostatinskih receptora je verifikovano vezivanje radiofarmaka u loži štitaste žlezde i medijastinumu (gradus II-III), dok je DMSA scintigrafija bila pozitivna u loži štitaste žlezde levo i levom plućnom krilu. Maja 2017. godine je učinjena redisekcija leve polovine vrata a patohistološki su potvrđene metastaze medularnog karcinoma štitaste žlezde. Predložena je lokalna zračna terapija koja nije sprovedena s obzirom na postojanje udaljene diseminacije bolesti. Dva meseca nakon redisekcije vrata učinjen je ¹⁸FDG-PET/CT kojim se potvrđuje rest/recidiv tumora u loži štitaste žlezde uz depozite jugularno i paratrahealno levo, obostrano u oba plućna krila i jetri. MR endokranijuma je bio urednog nalaza, uključujući i selarnu regiju, dok se parafaringealno levo verifikuje sekundarni depozit. Oktobra 2017. godine zbog pogoršanja opšteg stanja pacijentkinja je hospitalizovana. Na prijemu odaje

¹ Dušan Ilić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS.

utisak srednje teškog bolesnika, PS 2, normalno uhranjena, eumetabolična, urednih telesnih proporcija. Zbog mišićne slabosti i svakodnevnih jakih glavobolja zauzima antalgican položaj u postelji, u terapiji opijatni analgetici i SSRI. Krvni pritisak je bio dobro kontrolisan antihipertenzivnom terapijom. U rutinskim biohemijskim analizama verifikovana hipoklemija (K 3.2 mmol/L) sa hiperkaliurijom uz metaboličku alkalozu. Nije bilo poremećaja glikoregulacije, uredan lipidogram. Kalcitonin je bio povišen (346.8 pg/mL) kao i CgA (487.6 ng/mL) uz uredne koncentracije CEA. Potvrđen je poremećen dnevni ritam sekrecije kortizola (8h 1013.6 nmol/L, 24h 620.7 nmol/L) uz izostanak supresije tokom supresionih testova deksametazonom (DEXI 435.4 nmol/L, DEXII 729.4 nmol/L. Iz tehničkih razloga vredosti ACTH nisu bile dostupne. Zbog nedostatka kalupa primarno operisanog tumora štitaste žlezde učinjeno je dopunsko imunohistohemijsko bojenje na ACTH ekstirpiranih limfnih žlezda dobijenih nakon druge operacije. Bojenje je bilo negativno. Direktnim sekvenciranjem nije nađena germinativna mutacija u *RET* protoonkogenu. Na kontrolnom MSCT pregledu vrata, grudnog koša i abdomena se verifikuje dalja progresija bolesti, uz uvećanje svih prethodno uočenih promena, nove promene u glavi pankreasa i nodularne promene u levoj nadbubrežnoj žlezdi karakteristika adenoma. Isključen je kateholaminski ekscres. U cilju kontrole hiperkortizolemije u terapiju je uveden metirapon a zbog brzine progresije osnovne bolesti uveden je vandetanib. Ubrzo po uvođenju terapije dolazi do dramatičnog subjektivnog i objektivnog poboljšanja zdravstvenog stanja pacijentkinje, iz terapije je isključena antidolorozna terapije. Nakon tri meseca terapije na kontrolnom MSCT-u se verifikuje parcijalna remisija svih prethodno opisanih promena u vratu, plućima, jetri i glavi pankreasa. Korigovane su hiperkortizolemija i hipokalemija. Pacijentkinja se subjektivno dobro osećala do februara 2018.godine kada se javlja epileptični napad praćen poremećajem svesti i retrogradnom amnezijom u trajanju od pet dana. MR pregledom endokranijuma nisu viđene fokalne promena a zbog sumnje na pojavu sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije dalja primena vandetaniba je privremeno obustavljena. U međuvremenu su dobijene vrednosti ACTH 60.7 ng/L koje su ukazivale na ACTH zavisni Kušingov sindrom. Planiran je kontrolni pregled radi odluke o daljem toku lečenja, ali se pacijentkinja nije javila.

Diskusija

Medluarni karcinom štitaste žlezde (MTC) je redak neuroendokrini tumor koji nastaje od parafolikularnih C ćelija, i čini 1-2% svih karcinoma štitaste žlezde (1). U 75-80% slučajeva se javlja kao sporadični tumor dok je u preostalim 20-25% autozomno dominantna nasledna bolest i javlja se u sklopu dva klinička sindroma, multiple endokrine neoplazije tip 2A (MEN 2A) i tip 2B (MEN2B) (1). Skoro sve osobe sa ovim hereditarnim sindromima imaju germinativnu mutaciju *RET* proto-

onkogeno dok se u gotovo dve trećine sporadičnih MTC javlja somatska mutacija, najčešće u 918 kodonu (M918T) (2). Nađeno je da u 10-70% sporadičnih MTC koji nemaju somatsku mutaciju u *RET* protoonkogenu postoji somatska mutaciju u *HRAS*, *KRAS* ili nešto ređe u *NRAS* genima (2). Sporadični MTC najčešće nastaje u četvrtoj ili šestoj deceniji života (1). Za razliku od naslednog MTC-a koji je uglavnom multicentričan i bilateralan, sporadični MTC se uglavnom javlja kao solitarni unilatelan tumor štitaste žlezde (1). Kod oko 70% pacijenta sa palpabilnim čvorom u štitastoj žlezdi postoje metastaze u regionalnim limfnim žlezdama vrata dok 10% pacijenta ima i udaljene metastaze (1). MTC najčešće metastazira u medijastinalne limfne žlezde, pluća, jetru, kosti, a nešto ređe kožu i mozak (1). Desetogodišnje preživljavanje pacijenata u stadijumu I, II, III i IV iznosi 100%, 93%, 71% i 21%, respektivno (1).

C-ćelije štitaste žlezde sekretuju nekoliko hormona ili biogenih amina. Najznačajniji su kalcitonin i karcinoembrionalni antigen (CEA), a njihova koncentracija je u direktnoj srazmeri sa masom C-ćelija i koriste se kao markeri tumorske progresije(3). Pored njih C-ćelije mogu sekretovati i adrenokortikotropni hormon (ACTH), kortikotropin oslobađajući hormon (CRH), B-melanocit stimulišući hormon, hromogranin, histamin, neurotensin i somatostatin(3).

Kao posledica ektopične sekrecije ACTH ili CRH može nastati Kušingov sindrom. MTC je odgovoran za nastanak 2.2-7.5% svih slučajeva ektopičnog Kušingovog sindroma, dok oko 0.7% pacijenata sa MTC-om ima ektopični Kušingov sindrom (4). Do sada je u literaturi opisano oko 50 slučajeva ektopičnog Kušingovog sindroma kod pacijenata sa MTC-om (4). Negativno imunohistohemijsko bojenje na ACTH uprkos dokazima o tumorskoj produkciji može biti posledica smanjene količine deponovanog ACTH u ćelijama tumora usled njegove obilne sekrecije (5). Drugi razlog može biti poremećaj u translaciji i obradi pro-opiomelanokortinske (POMC) mRNK, kao i tumorska sekrecija CRH (5). Takođe profil sekretovanih hormona se može razlikovati između primarnog tumora i metastaza kod istog pacijenta (5). Pojava Kušingovog sindroma kod pacijenta sa uznapredovalim MTC-om ima loš prognostički znak i povezana je sa kratkim periodom preživljavanja (6). Kontrola hiperkortizolemije i pridruženih kliničkih manifestacija se može postići uklanjanjem ili redukcijom metastaza, primenom ketokonazola, mifepristona, metirapona ili mitotana, ili bilateralnom adrenalektomijom (6). Postoje podaci o povlačenju simptoma i znakova Kušingovog sindroma nakon primene vandetaniba (7). Kod naše pacijentkinje je verifikovan poremećen dnevni ritam sekrecije kortizola uz odsustvo supresije tokom supresionih testova deksametazonom. Iz tehničkih razloga vrednosti ACTH nisu bile odmah dostupne a obzirom na teško opšte stanje pacijentkinje u terapiju je uveden metirapon uz postizanje povoljnog terapijskog odgovora. Kasnije dobijene vrednosti ACTH potvrđuju postojanje ACTH zavisnog Kušingovog sindroma, verovatno ektopičnog, ali se sa sigurnošću ne može isključiti ni mogućnost postojanja Kušingove bolesti što bi u tom slučaju otvorilo pitanje

postojanja multitumorskog sindroma. U prilog ektopične sekrecije ACTH govori hipokalemijska metabolička alkalozia koja je češća nego u Kušingovoj bolesti (57% vs 10%). Iako se u ektopičnom Kušingovom sindromu očekuju više vrednosti ACTH moguć je i izvestan stepen preklapanja u odnosu na vrednosti koje se češće viđaju u Kušingovoj bolesti. Na MR pregledu endokranijuma u dva navrata selarna regija je opisana kao uredna a iz tehničkih razloga nije urađen ciljani MR pregled hipofize kao ni semplovanje petroznih sinusa.

Totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih čvorova vrata je standardni vid lečenja pacijenata sa sporadičnim ili naslednim MTC-om (1). U slučaju značajne regionalne ili metastatske bolesti svrsishodnije su manje agresivne hirurške tehnike kako bi se sačuvao govor, akt gutanja, funkcija paraštitastih žlezda i pokretljivost ramena (1). U cilju dodatne kontrole bolesti može se razmotriti primena lokalne zračne terapije (RT) (8). Primena lokalne RT ima za cilj postizanje lokalne kontrole bolesti kod pacijenata sa visokim rizikom od regionalnog recidiva. Lokalnu RT je najbolje sprovesti kod pacijenta koji više nisu kandidati za hirurško lečenje obzirom da postiradiacione sekvele otežavaju hiruršku intervenciju i povećavaju mogućnost pojave značajnih komplikacija (8). Neophodno je sprovođenje dodatnih prospektivnih studija u cilju procene koristi adjuvantne RT i njenog uticaj na ukupno preživljavanje pacijenata sa MTC-om.

Većina pacijenata sa udaljenim metastazama ima indolentnu bolest i ne zahtevaju sistemsku terapiju dugi niz godina.

Obzirom da je metastatski MTC neizlečiva bolest lečenje ima za cilj postizanje loko-regionalne kontrole bolesti, simptomatskog lečenja sindroma koji su posledica hormonske hipersekrecije (kao što su dijareja ili Kušingov sindrom), palijativnog simptomatskog lečenja tegoba koje nastaju kao posledica udaljenih metastaza (bol ili patološki prelomi kostiju) ili kontrola metastaza koje ugrožavaju život (opstrukcija disajnih puteva ili kompresija kičmene moždine). Većina pacijenata sa povišenim koncentracijama kalcitonina i okultnom metastatskom bolešću, a koji nemaju simptome, nisu kandidati za sistemsku terapiju obzirom da većina njih ima relativno dobru prognozu, naročito ako je vreme udvostručavanja koncentracije kalcitonina i CEA duže od dve godine.

Sistemska hemioterapija se može primeniti kod pojedinih pacijenata ali je terapijski odgovor na citotksične agense relativno loš i kratkog trajanja te se stoga ne preporučuje kao prva terapijska linija (8, 9). Takođe, ovi tumori su radierezistentni (9).

Iskustva sa primenom radionuklidne terapije su ograničena. Pojedine studije sprovedene kod pacijenata sa uznapredovalim MTC-om i tumorskom pozitivnošću na ¹¹¹In-octreoscan-u i visokom ekspresijom somatostatinskih receptora na imunohistohemijskom bojenju su pokazale povoljne efekte na preživljavanje i dugoročnu bezbednost sistemske primene ⁹⁰Y-DOTA-TOC (10).

Multikinazni inhibitori su sistemski agensi koji pre svega utiču na proces angiogeneze, inhibišući rast tumorskih ćelija, ćelija koje okružuju tumorske ćelije ali i

zdravog endotela. Vandetanib i kabozantinib su u kliničkim studijama kod značajnog broja pacijenata doveli do parcijalne remisije i stabilizacije bolesti tokom dužeg vremenskog perioda i značajno produžili period preživljavanja bez progresije bolesti, ali bez jasnih dokaza za produženje ukupnog preživljavanja (11, 12). Nažalost ovi lekovi imaju značajne neželjene efekte te je često potrebno redukovati dozu ili ih u potpunosti obustaviti. Najčešći neželjeni efekti tokom primene vandetaniba su dijareja, akne, umor, mučnina, hipertenzija, glavobolja, povraćanje, fotosenzitivnost i produženje QT intervala. Najčešće laboratorijske abnormalnosti su hipokalcemija, porast transaminaza, hipoglikemija, hipotiroidizam i porast koncentracije kreatinina. Retki ali ozbiljni neželjeni efekti su Stivens Džonsonov sindrom, intersticijalni pneumonitis, ishemijski moždani udar, srčana insuficijencija i sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije koji je praćen epileptičnim napadima, glavoboljom, poremećajima vida, konfuznošću ili poremećajem stanja svesti. U slučaju pojave neželjenih efekata gradusa 3 ili 4 savetuje se redukcija doze leka. Pre započinjanja terapije neophodna je korekcija elektrolitnog disbalansa kao što su hipokalcemija, hipokalemija i hipomagnezijemija uz redovne kontrole EKG-a pre, 2 do 4 nedelje i 8 do 12 nedelja nakon započinjanja lečenja a zatim svaka 3 meseca. Pre uvođenja bilo kog drugog leka neophodna je konsultacija sa lekarom obzirom na opasnost od nastanka produženja QT intervala i pojave malignih aritmija. Najčešći neželjeni efekti kabozantiniba su dijareja, stomatitis, *hand-foot* sindrom, gubitak u telesnoj težini, mučnina, poremećaj ukusa. Takođe se može javiti porast transaminaza, hipokalcemija, hipokalemija, porast TSH, neutropenija i trombocitopenije. Zabeleženi su slučajevi pojave perforacija i fistula gastrointestinalnog trakta kao i krvarenja. Izbor TKI, osim dostupnosti, zavisi i od pridruženih bolesti pacijenta. Obzirom da vandetanib može dovesti do produženja QT intervala ne treba ga davati pacijentima sa sindromom produženog QT, aritmijama, dekompenzovanom srčanom insuficijencijom ili nekorigovanim elektrolitnim disbalansom. Ne treba ga davati pacijentima čiji je korigovani QT (QTc) interval duži od 450 ms. Kabozantinib ne treba davati pacijentima sa hroničnim bolestima gastrointestinalnog trakta (Kronova bolest i ulcerozni kolitis), aktivnim peptičkim ulkusom, divertikulitisom, hemoptizijama ili krvarenjem, kao ni pacijentima nakon RT vrata i medijastinuma zbog povećanog rizika od nastanka gastrointestinalnih perforacija, traheozofagealnih fistula i krvarenja. Kod većine pacijenata se vremenom razvija rezistencija na TKI sa posledičnom progresijom bolesti.

Poslednjih godina su razvijeni i odobreni kinazni inhibitori visoko specifični za RET, kakvi su selperkatinib i pralsetinib, sa povoljnim tumorskim odgovorom ako se primene kao prva i druga terapijska linija, ali su neophodne dodatne studije, koje su u toku, a radi procene efekta na preživljavanje.(13, 14)

Zaključak

Ektopični Kušingov sindrom je retka komplikacija medularnog karcinoma štitaste žlezde i predstavlja značajan dijagnostički i terapijski izazov. Često nedostaju klasični klinički znaci ni simptomi Kušingovog sindroma zbog njegovog brzog nastanka u kontekstu metastatske maligne bolesti. Međutim pojava teške hipokalemije, naglo nastala mišićna slabost, kao i poremećaj glikoregulacije kod pacijenata sa metastatskim medularnim karcinomom bi trebali da pobudi sumnju na postojanju hiperkortizolemije. Ektopični Kušingov sindrom se javlja u uznapredovalom stadijumu bolesti i povezan je sa lošijim ishodom. U cilju lečenja i kontrole sindroma mogu se primeniti tirozin kinazni inhibitori kao i inhibitori steroidogeneze. Kompleksnost bolesti i potencijalna neželjena dejstva lekova iziskuju brižljivo praćene ovih pacijenata.

Literatura:

1. Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
2. Sahakian N, Castinetti F, Romanet P. Molecular Basis and Natural History of Medullary Thyroid Cancer: It is (Almost) All in the RET. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19).
3. Kim GY, Park CY, Cho CH, Park JS, Jung ED, Jeon EJ. A Calcitonin-Negative Neuroendocrine Tumor Derived from Follicular Lesions of the Thyroid. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):221-5.
4. Pivovarova AI, Patrick S, Reddy PJ. Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma with Paraneoplastic Cushing Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:6414921.
5. Choi HS, Kim MJ, Moon CH, Yoon JH, Ku HR, Kang GW, et al. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(1):96-100.
6. Koehler VF, Fuss CT, Berr CM, Frank-Raue K, Raue F, Hoster E, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: A multicentre case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(6):847-56.
7. Forde HE, Mehigan-Farrelly N, Ryan K, Moran T, Greally M, Duffy AG, et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma presenting as ectopic Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021.
8. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-24.
9. Dabelić N, Jukić T, Fröbe A. Medullary Thyroid Cancer - Feature Review and Update on Systemic Treatment. *Acta Clin Croat*. 2020;59(Suppl 1):50-9.
10. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentia-

- ted thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2021;21(1):579.
11. Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovanella L. Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:224.
 12. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813-9.
 13. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76.
 14. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836-49.

Dušan Ilić¹, Sanja Ognjanović, Bojana Popović, Valentina Elezović
Kovačević, Milica Opalić Palibrk, Lena Radić, Katarina Krstić,
Đuro Macut

MEDULLARY THYROID CARCINOMA WITH ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME: THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Case Report

In August 2016, a 61-year-old female patient underwent total thyroidectomy with central and functional left-sided neck dissection due to multinodular goitre and elevated baseline calcitonin levels (37.2 pg/mL). Pathohistologically and immunohistochemically, a medullary thyroid carcinoma (30 mm) with dissemination to regional lymph nodes (T3N1b(3/5)Mx) was verified. Postoperatively, the patient developed left-sided vocal cord paralysis and iatrogenic hypoparathyroidism. Replacement therapy with l-thyroxine, calcitriol, and calcium was initiated. Postoperative MSCT scans of the neck and chest in October 2016 and May 2017 confirmed disease progression in the thyroid bed with tumour recurrence/rest, left para-pharyngeal and supraclavicular lymphadenopathy, micronodules in both lungs and increased calcitonin concentration (752.4 pg/mL). Somatostatin receptor scintigraphy verified radiopharmaceutical uptake in the thyroid bed and mediastinum (grades II-III). In contrast, DMSA scintigraphy was positive in the thyroid bed on the left and the left lung. In May 2017, redissection of the left side of the neck confirmed medullary thyroid carcinoma metastases. Local radiotherapy was proposed but was not conducted because of distant disease dissemination. Two months after neck re-dissection, an 18FDG-PET/CT scan confirmed tumour recurrence in the thyroid bed with jugular and paratracheal deposits and in both lung lobes and the liver. The brain's MR, including the sellar region, was without pathological alterations, while secondary deposits were verified left para-pharyngeal. In October 2017, due to a worsening general condition, the patient was hospitalised. On admission, she appeared to be a moderately ill patient (PS 2), well nourished, eumetabolic, and with average body proportions. Due to muscle weakness and severe headaches, she took an antalgic position in bed, with therapy including opioid anal-

¹ Dušan Ilić, Clinic for Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases, UKCS

gesics and SSRIs. Blood pressure was well controlled by antihypertensive treatment. Routine biochemical analyses showed hypokalemia (K 3.2 mmol/L) with hyperkaliuria and metabolic alkalosis. There were no disturbances in glycoregulation, and the lipid profile was normal. Calcitonin (346.8 pg/mL) and CgA (487.6 ng/mL) levels were elevated, while CEA levels were normal. A disrupted daily cortisol secretion rhythm (8h 1013.6 nmol/L, 24h 620.7 nmol/L) was confirmed, with no suppression during dexamethasone suppression tests (DEXI 435.4 nmol/L, DEXII 729.4 nmol/L). ACTH values were unavailable for technical reasons. Due to the absence of the primary thyroid tumour specimen, additional immunohistochemical staining for ACTH on the extirpated lymph nodes obtained after the second surgery was performed, which was negative. Direct sequencing did not reveal a germline mutation in the RET proto-oncogene gene. A control MSCT scan of the neck, chest, and abdomen verified further disease progression, with enlargement of all previously noted findings, new findings in the head of the pancreas, and nodularities in the left adrenal gland with the characteristic of an adenoma. Catecholamine excess was excluded. To control hypercortisolemia, metyrapone was introduced, and vandetanib was started due to the rapid progression of the underlying disease. Shortly after initiating therapy, the patient showed dramatic subjective and objective improvements, leading to discontinuation of analgesic treatment. After three months of therapy, a control MSCT scan showed partial remission of all previously described neck, lung, liver, and pancreas findings. Hypercortisolemia and hypokalemia were corrected. The patient felt subjective well until February 2018, when she had a seizure followed by a disturbance of consciousness and retrograde amnesia lasting five days. MR brain scans showed no focal alterations, and due to suspected reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, vandetanib was temporarily discontinued. ACTH values of 60.7 ng/L were measured, indicating ACTH-dependent Cushing's syndrome. A follow-up appointment was planned to decide on further treatment, which the patient did not attend.

Discussion

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine tumour originating from the parafollicular C cells, accounting for 1-2% of all thyroid cancers (1). In 75-80% of cases, it occurs sporadically, while in the remaining 20-25%, it is an autosomal dominant inherited disease and is part of the multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) and type 2B (MEN 2B) syndromes (1). Nearly all individuals with these hereditary syndromes have a germline mutation in the RET proto-oncogene, whereas two-thirds of sporadic MTCs have a somatic mutation, most commonly in codon 918 (M918T) (2). In 10-70% of sporadic MTCs without a somatic RET proto-oncogene mutation, there is a somatic mutation in the HRAS, KRAS, or, less frequently, NRAS genes (2). Sporadic MTC most commonly occurs in the fourth or sixth decade of life

(1). Unlike hereditary MTC, which is mainly multicentric and bilateral, sporadic MTC typically appears as a solitary unilateral thyroid tumour (1). Approximately 70% of patients with a palpable thyroid nodule have metastases in the regional lymph nodes of the neck, whereas 10% have distant metastases (1). MTC most commonly metastasises to the mediastinal lymph nodes, lungs, liver, and bones and, less frequently, to the skin and brain (1). The ten-year survival rates for patients with stages I, II, III, and IV were 100%, 93%, 71%, and 21%, respectively (1).

Thyroid gland C cells secrete several hormones and biogenic amines. The most significant are calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA), the concentrations of which are directly proportional to the mass of C cells and are used as markers of tumour progression (3). Additionally, C cells can secrete adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin-releasing hormone (CRH), β -melanocyte-stimulating hormone, chromogranin, histamine, neurotensin, and somatostatin (3). Ectopic secretion of ACTH or CRH can lead to Cushing's syndrome. MTC is responsible for 2.2-7.5% of all cases of ectopic Cushing's syndrome, while approximately 0.7% of patients with MTC have ectopic Cushing's syndrome (4). To date, approximately 50 cases of ectopic Cushing's syndrome in patients with MTC have been described in the literature (4). Despite evidence of tumour production, negative immunohistochemical staining for ACTH may be due to reduced amounts of deposited ACTH in tumour cells owing to its abundant secretion (5). Another reason could be a disorder in the translation and processing of pro-opiomelanocortin (POMC) mRNA and the tumour secretion of CRH (5). Hormone secretion profiles can also differ between primary tumours and metastases in the same patient (5). The occurrence of Cushing's syndrome in patients with advanced MTC is a poor prognostic sign and is associated with a short survival period (6). Control of hypercortisolemia and related clinical manifestations can be achieved by removing or reducing metastases using ketoconazole, mifepristone, metyrapone, mitotane, or bilateral adrenalectomy (6). There are reports of symptoms and signs of regression of Cushing's syndrome after vandetanib administration (7). In our patient, a disrupted daily cortisol secretion rhythm was verified in the absence of suppression during the dexamethasone suppression tests. Owing to technical reasons, ACTH values were not immediately available, and given the patient's severe general condition, metyrapone was introduced into therapy with a favourable therapeutic response. Later, the ACTH values confirmed the presence of ACTH-dependent Cushing's syndrome, which is likely ectopic. However, the possibility of Cushing's disease cannot be entirely excluded, which raises the question of a multi-tumor syndrome. Hypokalemic metabolic alkalosis, which is more common in ectopic Cushing's syndrome than in Cushing's disease (57% vs. 10%), supports the diagnosis of ectopic ACTH secretion. Although higher ACTH values are expected in ectopic Cushing's syndrome, there may be some overlap with values more commonly observed in Cushing's disease. On two occasions, MR scans of the brain described the sellar region as normal, and

for technical reasons, targeted MR scans of the pituitary and petrosal sinus sampling were not performed.

Total thyroidectomy with neck lymph node dissection is the standard treatment for patients with sporadic or hereditary diseases.

References

1. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
2. Sahakian N, Castinetti F, Romanet P. Molecular Basis and Natural History of Medullary Thyroid Cancer: It is (Almost) All in the RET. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19).
3. Kim GY, Park CY, Cho CH, Park JS, Jung ED, Jeon EJ. A Calcitonin-Negative Neuroendocrine Tumor Derived from Follicular Lesions of the Thyroid. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):221-5.
4. Pivovarova AI, Patrick S, Reddy PJ. Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma with Paraneoplastic Cushing Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:6414921.
5. Choi HS, Kim MJ, Moon CH, Yoon JH, Ku HR, Kang GW, et al. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(1):96-100.
6. Koehler VF, Fuss CT, Berr CM, Frank-Raue K, Raue F, Hoster E, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: A multicentre case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(6):847-56.
7. Forde HE, Mehigan-Farrelly N, Ryan K, Moran T, Grealley M, Duffy AG, et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma presenting as ectopic Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021.
8. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-24.
9. Dabelić N, Jukić T, Fröbe A. Medullary Thyroid Cancer - Feature Review and Update on Systemic Treatment. *Acta Clin Croat*. 2020;59(Suppl 1):50-9.
10. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2021;21(1):579.
11. Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovanella L. Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:224.
12. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813-9.

13. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1869-76.
14. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov.* 2018;8(7):836-49.